

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公表特許公報 (A)

(11) 特許出願公表番号

特表平10-508870

(43) 公表日 平成10年(1998) 9月2日

(51) Int.Cl.<sup>6</sup>

識別記号

F I

C 0 7 D 209/10

C 0 7 D 209/10

A 6 1 K 31/40

A 6 1 K 31/40

A A B

A A B

A B B

A B B

A E D

A E D

A B E

A B E

31/44

31/44

審査請求 有

予備審査請求 有

(全 59 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号

特願平8-524540

(86) (22) 出願日

平成8年(1996) 2月8日

(85) 翻訳文提出日

平成9年(1997) 8月12日

(86) 国際出願番号

P C T / C A 9 6 / 0 0 0 8 0

(87) 国際公開番号

W O 9 6 / 2 5 3 9 7

(87) 国際公開日

平成8年(1996) 8月22日

(31) 優先権主張番号

3 8 8 , 9 2 9

(32) 優先日

1995年2月15日

(33) 優先権主張国

米国 (U S)

(71) 出願人 メルク フロスト カナダ インコーポレ  
ーテッド

カナダ国、ケベック・アシユ・9・アシ  
ユ・3・エル・1、カークランド、トラン  
ス・カナダ・ハイウェイ・16711

(72) 発明者 ガラン, ミシエル

カナダ国、ケベック・アシユ・9・アシ  
ユ・3・エル・1、カークランド、トラン  
ス・カナダ・ハイウェイ・16711

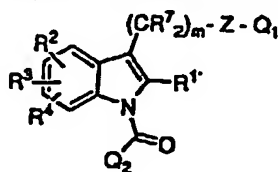
(74) 代理人 弁理士 川口 義雄 (外2名)

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 カンナビノイド受容体への親和性を有するインドール誘導体

(57) 【要約】

カンナビノイド受容体に対して活性を有する式 (I)

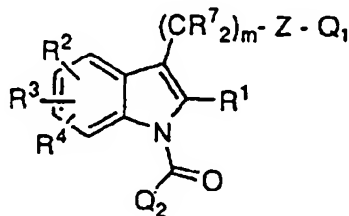


( I )

のインドール誘導体、及び該誘導体を製造する方法を開示する。上記化合物は、カンナビノイド受容体に対する活性ゆえに、眼圧を低下させ、また緑内障を治療するのに有用である。

## 【特許請求の範囲】

## 1. 構造式 I



I

〔式中〕

R<sup>1</sup>はH、低級アルキル、アリール、ベンジルまたは低級フッ素化アルキルであり、

R<sup>2</sup>~<sup>4</sup>は独立にH、低級アルキル、低級フッ素化アルキル、ハロゲン、NO<sub>2</sub>、CN、- (CR<sup>7</sup><sub>2</sub>)<sub>n</sub>-OR<sup>1</sup>、- (CR<sup>7</sup><sub>2</sub>)<sub>n</sub>-S(O)<sub>n</sub>R<sup>6</sup>または- (CR<sup>7</sup><sub>2</sub>)<sub>n</sub>-R<sup>6</sup>であり、

R<sup>5</sup>はH、低級アルキル、アリールまたはベンジルであり、

R<sup>6</sup>は低級アルキル、アリール、ベンジルまたはN(R<sup>5</sup>)<sub>2</sub>であり、

R<sup>7</sup>はHまたは低級アルキルであり、

R<sup>8</sup>はR<sup>7</sup>、低級フッ素化アルキル、ハロゲン、OR<sup>7</sup>ま

たは低級アルキルチオであり、

R<sup>9</sup>はR<sup>7</sup>、低級フッ素化アルキル、ハロゲン、OR<sup>7</sup>または低級アルキルチオであり、

Q<sub>1</sub>はH、OR<sup>7</sup>、CHO、CN、CO<sub>2</sub>R<sup>7</sup>、C(O)SR<sup>7</sup>、S(O)<sub>n</sub>R<sup>6</sup>、H E T、または2個のR<sup>7</sup>基が結合してピロリジン、ピペリジン、ピペラジン、モルホリンもしくはチオモルホリン環とその第四メチルアンモニウム塩を形成し得るN(R<sup>7</sup>)<sub>2</sub>であり、

Q<sub>2</sub>はR<sup>8</sup>で一、二または三置換されたフェニル、ナフチル、キノリニル、フラニル、チエニル、ピリジニル、アントラシル、ベンゾチエニル、ベンゾフラニルも

しくはチエノ [3, 2-b] ピリジニルであり、

HETは1個または2個のR<sup>9</sup>基で置換されたベンゼン、チアゾール、チオフェンもしくはフランのジラジカルであり、

ZはCOまたは結合であり、

mは0～6であり、

nは0、1または2である] の化合物、その医薬に許容可能な塩、またはそのジアステレオマー、エナンチオマーもしくはこれらの混合物。

2. R<sup>1</sup>がH、低級アルキルまたは低級フッ素化アルキルであり、

R<sup>2</sup>～<sup>4</sup>は独立にH、低級アルキル、OR<sup>1</sup>、ハロゲンまたは低級フッ素化アルキルであり、

R<sup>7</sup>はHまたは低級アルキルであり、

Q<sub>1</sub>はモルホリン、ピペラジン、ピペリジンまたはピロリジンである

ことを特徴とする請求項1に記載の化合物。

3. R<sup>1</sup>が低級アルキルであり、

R<sup>2</sup>～<sup>4</sup>は独立にHまたはOR<sup>1</sup>であり、

R<sup>7</sup>はHであり、

Q<sub>1</sub>はモルホリンであり、

mは2であり、

Zは結合である

ことを特徴とする請求項1に記載の化合物。

4. 2-[1-(2-クロロベンゾイル)-5-メトキシ-2-メチル-1

H-インドル-3-イル]-1-(モルホリン-4-イル) エタノン、

2-メチル-3-(モルホリン-4-イル) メチル-1-(1-ナフトイル)-

1H-インドール、

2-メチル-1-(1-ナフトイル)-1H-インドル-3-イル酢酸メチルエステル、

1-(2-クロロベンゾイル)-5-メトキシ-2-メチル-3-(モルホリン

－4－イルメチル)－1H－インドール、

1－(2, 3－ジクロロベンゾイル)－2－メチル－3－(モルホリン－4－イルメチル)－1H－インドール、

1－(2, 3－ジクロロベンゾイル)－5－メトキシ－2－メチル－3－(モルホリン－4－イルメチル)－1H－インドール、

1－(1－ナフトイル)－5－メトキシ－2－メチル－3－(モルホリン－4－イルメチル)－1H－インドール、

1－(2, 3－ジクロロベンゾイル)－5－メトキシ－2－メチル－3－(2－(モルホリン－4－イル)エチル)－1H－インドール、

1－(2－クロロベンゾイル)－2－メチル－3－(モルホリン－4－イルメチル)－1H－インドール、

1－(1－ナフトイル)－5－メトキシ－2－メチル－3－(2－(モルホリン－4－イル)エチル)－1H－インドール、

1－(2－クロロベンゾイル)－5－メトキシ－2－メチル－3－(2－(モルホリン－4－イル)エチル)－1H－インドール、または

1－(2－クロロベンゾイル)－2－メチル－3－(2－(モルホリン－4－イル)エチル)－1H－インドール

であることを特徴とする請求項1に記載の化合物。

5. 高眼圧症及び緑内障を治療する方法であって、そのような治療を必要とするヒト以外の患者に、 $CB_2$ 受容体に対して選択的であることが知られている大麻様薬理物質を薬理有効量で眼内投与するステップを含む方法。

6. 高眼圧症及び緑内障を治療する方法であって、そのような治療を必要とするヒト以外の患者に請求項1に記載の化合物を薬理有効量で眼内投与するステップを含む方法。

7. 喘息もしくは慢性気管支炎などの肺障害； アレルギー、及びアレルギー性鼻炎、接触皮膚炎もしくはアレルギー性結膜炎などのアレルギー性反応； 関節炎もしくは炎症性腸疾患などの炎症； 痛み； 狼瘡もしくはAIDSなどの免疫系障害； 同種移植片拒絶； トウレット症候群、パーキンソン病、ハンチ

ントン病、癲癇、抑鬱症もしくは躁鬱病などの中枢神経系疾患； 嘔吐； または悪

心及び眩暈の軽減、治療または予防をそれらを必要とするヒト以外の哺乳動物において行なう方法であって、前記のような哺乳動物に請求項1に記載の化合物を薬理有効量で投与することを含む方法。

8. 高眼圧症及び緑内障の治療を必要とするヒト以外の哺乳動物における前記治療に有用な組成物であって、眼内投与に適したpHに緩衝されたキャリアまたは希釈剤中に薬理有効量で存在する、CB<sub>2</sub>受容体に対して選択的であることが知られている大麻様薬理物質を含有する組成物。

9. 高眼圧症及び緑内障の治療を必要とするヒト以外の哺乳動物における前記治療に有用な組成物であって、眼内投与に適したpHに緩衝されたキャリアまたは希釈剤中に薬理有効量で存在する、CB<sub>2</sub>受容体に対して選択的であることが判明した請求項1に記載の大麻様薬理物質を含有する組成物。

10. 高眼圧症及び緑内障用医薬組成物であって、薬理有効量の請求項1から4のいずれか1項に記載の式(I)の化合物、またはその医薬に許容可能な塩、またはそのジアステレオマーもしくはエナンチオマーもしくはこれらの混合物を医薬に許容可能なキャリアと共に含有する組成物。

11. 高眼圧症及び緑内障； 肺障害； アレルギー及びアレルギー性反応； または炎症； 痛み； 免疫系障害； 同種移植片拒絶； 中枢神経系疾患； 嘔吐； または悪心及び眩暈の治療に用いられることを特徴とする請求項1から4のいずれか1項に記載の式(I)の化合物、またはその医薬に許容可能な塩、またはそのジアステレオマーもしくはエナンチオマーもしくはこれらの混合物。

12. 請求項1から4のいずれか1項に記載の式(I)の化合物、またはその医薬に許容可能な塩、またはそのジアステレオマーもしくはエナンチオマーもしくはこれらの混合物の、CB<sub>2</sub>受容体に対して選択的な大麻様薬理物質としての使用。

13.  $CB_2$ 受容体に対して選択的な大麻様薬理物質の製造への、請求項1から4のいずれか1項に記載の式(I)の化合物、またはその医薬に許容可能な塩、またはそのジアステレオマーもしくはエナンチオマーもしくはこれらの混合物の使用。

## 【発明の詳細な説明】

発明の名称

カンナビノイド受容体への親和性を有するインドール誘導体

発明の背景

「カンナビノイド」もしくは「大麻様 (cannabimimetic) 化合物」という語は、植物の *Cannabis Sativa* のものに類似の生理作用を有する化合物、またはカンナビノイド受容体  $CB_1$  または  $CB_2$  への親和性を有する化合物を意味する。L. Matsuda, S. J. Lolait, M. J. Brownstein, A. C. Young 及び T. I. Bonner, "Structure of a cannabinoid receptor and functional expression of the cloned DNA," *Nature* 346, pp. 561-564, 1990; S. Munro, K. L. Thomas 及び M. Abu-Shaar, "Molecular characterization of the peripheral receptor of cannabinoids," *Nature*

1993, pp. 61-65, 1993 を参照されたい。上記のような化合物の例に、 $\Delta^9$ -THC とその類似体 (R. K. Razdan, "Structure activity relationship in the cannabinoids," *Pharmacol. Rev.* 38, pp. 75-149, 1986)、WIN-55212-2 とその類似体 (T. E. D'Ambra, K. G. Estep, M. R. Bell, M. A. Eissenstat, K. A. Josef, S. J. Ward, D. A. Haycock, E. R. Baizman, F. M. Casiano, N. C. Beglin, S. M. Chippari, J. D. Grego, R. K. Kullnig 及び G. T. Daley, "Conformationally restrained analogues of Pravadolone: Nano

molar potent, enantioselective, aminoalkylindole agonist of the cannabinoid receptor," J. Med.

d. Chem. 35, pp. 124-135, 1992; M. R. Bell, T. E. D'Ambra, V. Kumar, M. A. Eissenstat, J. L. Hermann, J. R. Wetzel, D. Rosi, R. E. Philion, S. J. Daum, D. J. Hlasta, R. K. Kullnig, J. H. Ackerman, D. R. Haubrich, D. A. Luttinger, E. R. Baizman, M. S. Miller及S. J. Ward, "Antinociceptive aminoalkylindoles," J. Med. Chem. 34, pp. 1099-1100, 1991)、CP-55940とその類似体 (M. R. Johnson及びL. S. Melvin, "The discovery of non-classical cannabinoid analgetics," R. Mechoulam編 "Cannabinoids as therapeutic agents," pp. 121-145, CRC Press, Boca Raton,

FL, 1986)、SR141716Aとその類似体 (F. Barth, P. Casellas, C. Congy, S. Martinez及びM. Rinaldiのフランス特許出願公開第2692575号 (1992) "Nouveaux derives du pyrazole, procede pour leur preparation et composition pharmaceutiques les contenant"; F. Barth, M. Heaulme, D. Shire, B. Calandra, C. Congy, S. Martinez, J. Maruani, G. Neliat, D. Caput, P. Ferra



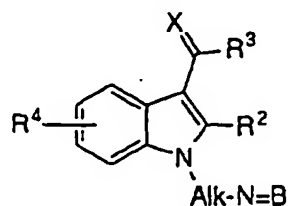
ra, P. Soubrie, J.-C. Breliere, G. LeFur及びM. Rinaldi-Carmona, "SR141716A, a potent and selective antagonist of the brain cannabinoid receptor," International Cannabis Research Society Conference

e Abstract, July 1994, p. 33, L'Estrel, Canada)、及びアナンダミド(anandamide) (W. A. Devane, L. Hanus, A. Breuer, R. G. Pertwee, L. A. Stevenson, G. Griffin, D. Gibson, A. Mandelbaum, A. Etinger及びR. Mechoulam, "Isolation and structure of a brain constituent that binds to the cannabinoid receptor," Science 258, pp. 1946-1949, 1992)とその類似体が有る。アナンダミドは、その作用部位近傍で合成され、かつCB<sub>1</sub>受容体に対して有効かつ選択的であるので、CB<sub>1</sub>受容体の内在リガンドと呼称されている。

カンナビノイドの生物活性は精査されている。L. E. Hollister, "Health aspects of Cannabis," Pharmacol. Rev. 38, pp. 1-20, 1986を参照され

たい。様々な症状におけるカンナビノイドの有用性も検討されている。S. Cohen及びR. C. Stillman編, "The therapeutic potential of marihuana," Plenum, New York, 1976を参照されたい。

加えて、米国特許第4, 973, 587号及び同第5, 013, 837号 (Ward等) には、抗緑内障組成を有する式1



I

〔式中〕

R<sup>2</sup>は水素、低級アルキル、クロロまたはフルオロであり、

R<sup>3</sup>はフェニル（またはハロゲン、低級アルコキシ、低級アルコキシメチル、ヒドロキシ、低級アルキル、アミノ、低級アルキルアミノ、ジ-低級アルキルアミノ及び低級アルキルメルカプトの中から選択された1～3個の置換基で置換されたフェニル）、メチレンジオキシフェニル、ベン

ジル、スチリル、低級アルコキシスチリル、1-もしくは2-ナフチル（または低級アルキル、低級アルコキシ、ハロ及びシアノの中から選択された1個または2個の置換基で置換された1-もしくは2-ナフチル）、（1H-イミダゾル-1-イル）ナフチル、2-（1-ナフチル）エチニル、1-（1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフチル）、アントリル、フェナントリル、ピレニル、2-, 3-, 4-, 5-, 6-もしくは7-ベンゾ〔b〕フリル、2-もしくは3-ベンゾ〔b〕チエニル、5-（1H-ベンズイミダゾリル）、または2-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7-もしくは8-キノリルであり、

R<sup>4</sup>は4位、5位、6位もしくは7位で水素、または低級アルキル、ヒドロキシ、低級アルコキシもしくはハロであり、

XはOまたはSであり、

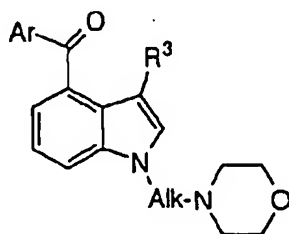
Alkは、式(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>を有し、その際nは整数2または3である低級アルキレンであるか、または低級アルキル基で置換された前記低級アルキレンであり、

N=BはN、N-ジ-低級アルキルアミノ、4-モルホリニル、2-低級アルキル-4-モルホリニル、3-低級ア

ルキルモルホリニル、1-ピロリジニル、1-ピペリジニルまたは3-ヒドロキシ-1-ピペリジニルである)の化合物が開示されている。

米国特許第5,081,122号(Ward)には、抗緑内障組成を有する式

2



2

〔式中

Arは低級アルコキシフェニルまたは1-もしくは2-ナフチルであり、

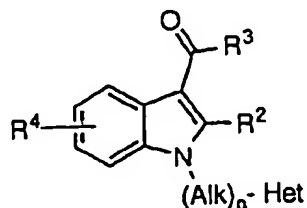
R<sup>3</sup>は水素または低級アルキルであり、

Alkは2～4個の炭素原子を有する低級アルキレンである)の化合物が開示されている。

本発明の化合物はWardの化合物(式1及び2)と、主にカルボニルをインドールの窒素上に有する点で相違し、米国特許第5,081,122号の場合はカルボニルは4

位に位置する。

ヨーロッパ特許第0 444 451号には、鎮痛薬、抗リウマチ薬、抗炎症薬または抗緑内障薬として有用な式3



3

〔式中

R<sup>2</sup>は水素、低級アルキルであり、

R<sup>3</sup>はフェニル（またはハロゲン、低級アルコキシ、ヒドロキシ、低級アルキル、ニトロ、アミノ、低級アルキルアミノ、ジ-低級アルキルアミノ、低級アルキルメルカプト、低級アルキルスルフィニル、低級アルキルスルホニル及びメチレンジオキシの中から選択された1～3個の置換基で置換されたフェニル）、2-もしくは4-ピフェニル、または1-もしくは2-ナフチル（または低級アルキル、低級アルコキシ、ハロゲン、低級アルキルメルカプト、低級アルキルスルフィニル、低級アルキルスルホニル及びトリ

フルオロメチルの中から選択された1個または2個の置換基で置換された1-もしくは2-ナフチル）であり、

R<sup>4</sup>は4位、5位、6位もしくは7位で水素、または低級アルキル、ヒドロキシ、低級アルコキシ及びハロゲンの中から選択された1個もしくは2個の置換基であり、

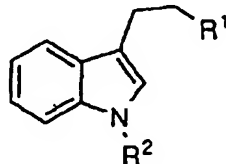
A l kは低級アルキル基を有し得る、2～4個の炭素原子を有する低級アルキレンであり、

nは0または1であり、

H e tは脂肪族複素環、2-ピペラジニル及び2-インドリニルである〕の化合物が全般的に開示されている。

本発明の化合物は式3の化合物と、主にカルボニルをインドールの窒素上に有する点で相違する。

米国特許第3, 489, 770号には、次の式4



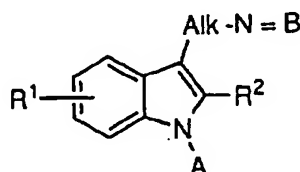
4

を有する化合物が全般的に開示されている。

この化合物は抗炎症、血圧降下、血糖低下及びCNS活

性を有するとされている。先の規定の範囲には入らないが、上記特許には $R^2$ がアリールカルボニル基である様々な種も開示されている。

英国特許第1, 374, 414号及び米国特許第4, 021, 431号には、次の構造式5



5

を有する化合物が全般的に開示されている。

この化合物は抗炎症薬として有用である。先の規定の範囲には入らないが、上記特許にはAがアリールカルボニル基である様々な種も開示されている。

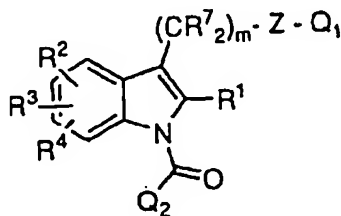
#### 発明の概要

本発明は、カンナビノイド受容体 $CB_2$ に対して活性を有するインドールとその製造方法に係わる。

カンナビノイド受容体に対する上記活性ゆえに、本発明の化合物はIOP（眼圧）を低下させるのに有用である。

#### 発明の詳細な説明

本発明の化合物は、式I



I

〔式中

$R^1$ はH、低級アルキル、アリール、ベンジルまたは低級フッ素化アルキルであ

り、

$R^2 \sim 4$ は独立にH、低級アルキル、低級フッ素化アルキル、ハロゲン、 $NO_2$ 、 $CN$ 、 $-(CR^1_2)_m-OR^1$ 、 $-(CR^1_2)_m-S(O)_nR^6$ または $-(CR^1_2)_m-R^6$ であり、

$R^5$ はH、低級アルキル、アリールまたはベンジルであり、

$R^6$ は低級アルキル、アリール、ベンジルまたは $N(R^5)_2$ であり、

$R^7$ はHまたは低級アルキルであり、

$R^8$ は $R^7$ 、低級フッ素化アルキル、ハロゲン、 $OR^7$ または低級アルキルチオであり、

$R^9$ は $R^7$ 、低級フッ素化アルキル、ハロゲン、 $OR^7$ または低級アルキルチオであり、

$Q_1$ はH、 $OR^7$ 、 $CHO$ 、 $CN$ 、 $CO_2R^7$ 、 $C(O)SR^7$ 、 $S(O)_nR^6$ 、 $HET$ 、または2個の $R^7$ 基が結合してピロリジン、ピペリジン、ピペラジン、モルホリンもしくはチオモルホリン環とその第四メチルアンモニウム塩を形成し得る $N(R^7)_2$ であり、

$Q_2$ は $R^8$ で一、二または三置換されたフェニル、ナフチル、キノリニル、フラニル、チエニル、ピリジニル、アントラシル、ベンゾチエニル、ベンゾフラニルもしくはチエノ[3, 2-b]ピリジニルであり、

$HET$ は1個または2個の $R^9$ 基で置換されたベンゼン、チアゾール、チオフェンもしくはフランのジラジカルであり、

$Z$ は $CO$ または結合であり、

$m$ は0~6であり、

$n$ は0、1または2である〕によって表わし得る。

#### 定義

次の略号は表記のような意味を有する。

$DCC = 1, 3$ -ジシクロヘキシルカルボジイミド

$DIBAL =$  水素化ジイソブチルアルミニウム

DMAP	=	4- (ジメチルアミノ) ピリジン
DMF	=	N, N-ジメチルホルムアミド
DMSO	=	ジメチルスルホキシド
HMPA	=	ヘキサメチルホスホルアミド
KHMDS	=	カリウムヘキサメチルジシラザン
LDA	=	リチウムジイソプロピルアミド
MCPBA	=	メタクロロ過安息香酸
Ms	=	メタンスルホニル=メシル
MsO	=	メタンスルホネート=メシレート
NBS	=	N-ブロモスクシンイミド
PCC	=	クロロクロム酸ピリジニウム
PDC	=	ニクロム酸ピリジニウム
Ph	=	フェニル
PPTS	=	p-トルエンスルホン酸ピリジニウム
pTSA	=	p-トルエンスルホン酸
Py e	=	ピリジンジイル
r. t.	=	室温
rac.	=	ラセミ体
Tf	=	トリフルオロメタンスルホニル=トリフリル
TfO	=	トリフルオロメタンスルホネート=トリフレート
THF	=	テトラヒドロフラン
THP	=	テトラヒドロピラン-2-イル
TLC	=	薄層クロマトグラフィー
Ts	=	p-トルエンスルボニル=トシル
TsO	=	p-トルエンスルホネート=トシレート
Tz	=	1H (または2H) -テトラゾル-5-イル
SO <sub>2</sub>	=	=O=S=O

アルキル基略号:

Me	=	メチル
Et	=	エチル
n-Pr	=	ノルマルプロピル
i-Pr	=	イソプロピル
n-Bu	=	ノルマルブチル
i-Bu	=	イソブチル
s-Bu	=	第二級ブチル
t-Bu	=	第三級ブチル

「アルキル」という語は直鎖状、分枝鎖状及び環状構造並びにこれらの組み合わせを意味する。

「低級アルキル」という語は、1～7個の炭素原子を有するアルキル基を意味する。低級アルキル基の例には、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、s-及びt-ブチル、ペンチル、ヘキシル、ヘプチル、シクロプロピル、シクロヘキシルメチル等が含まれる。

「低級アルコキシ」という語は、直鎖状、分枝鎖状または環状配置の1～7個の炭素原子を有するアルコキシ基を意味する。低級アルコキシ基の例には、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、シクロプロピルオキシ、

シクロヘキシルオキシ等が含まれる。

「低級アルキルチオ」という語は、直鎖状、分枝鎖状または環状配置の1～7個の炭素原子を有するアルキルチオ基を意味する。低級アルキルチオ基の例には、メチルチオ、プロピルチオ、イソプロピルチオ、シクロヘプチルチオ等が含まれる。一例として、プロピルチオ基とは $-SCH_2CH_2CH_3$ のことである。

「アリール」という語はフェニル、及びハロゲン、低級アルコキシまたは低級アルキルチオ基で一置換されたフェニルを包含する。

「低級フッ素化アルキル」という語は、炭素原子1～7個のアルキル基でその1個以上の水素原子をフッ素で置換されたものを意味する。

「ベンジル」という語は、ハロゲン、低級アルコキシまたは低級アルキルチオ基で一または二置換された芳香環を包含する。メチレン部分の水素が低級アルキ



ルで置換されていてもよい。

「ハロゲン」という語はF、Cl、Br及びIを包含する。

特定分子中の任意の置換基（例えばR<sup>5</sup>）の規定は、同

一分子のいずれか他の部位に位置する当該置換基の規定から独立であるものとする。即ち、 $-N(R^5)_2$ は $-NHH$ 、 $-NHCH_3$ 、 $-NHC_6H_5$ 等である。

#### 光学異性体—ジアステレオマー

ここに開示する化合物のうちの幾つかは1個以上の不斉中心を有し、従ってジアステレオマー及び光学異性体を生じさせ得る。本発明は、生成し得るジアステレオマー並びにそのラセミ形態、及びエナンチオマーとして純粋な分割形態とこれらの医薬に許容可能な塩を包含するものとする。

#### 塩

本発明の医薬組成物は活性成分として式Iの化合物またはその医薬に許容可能な塩を含有し、かつ医薬に許容可能なキャリア、及び場合によっては他の治療成分も含有し得る。「医薬に許容可能な塩」という語は、無機塩基及び有機塩基を含めた、医薬に許容可能な無毒塩基から製造した塩を意味する。無機塩基から得られる塩には、アルミニウム塩、アンモニウム塩、カルシウム塩、銅塩、第二鉄塩、第一鉄塩、リチウム塩、マグネシウム塩、第二マンガン塩、第一マンガン塩、カリウム塩、ナトリウム塩、亜鉛塩等が含まれる。特に好ましいのは、アンモニウム塩、カルシウ

ム塩、マグネシウム塩、カリウム塩及びナトリウム塩である。医薬に許容可能な有機無毒塩基から得られる塩には、第一級、第二級及び第三級アミン、天然置換アミンを含めた置換アミン、環状(cyclic)アミン並びに塩基性イオン交換樹脂、例えばアルキニン、ベタイン、カフェイン、コリン、N, N'-ジベンジルエチレンジアミン、ジエチルアミン、2-ジエチルアミノエタノール、2-ジメチルアミノエタノール、エタノールアミン、エチレンジアミン、N-エチルモルホリン、N-エチルピペリジン、グルカミン、グルコサミン、ヒスチジン、ヒドラバミン、イソプロピルアミン、リシン、メチルグルカミン、モルホリン、

ピペラジン、ピペリジン、ポリアミン樹脂、プロカイン、プリン、テオブロミン、トリエチルアミン、トリメチルアミン、トリプロピルアミン、トロメタミン等の塩が含まれる。

本発明の化合物が塩基性である場合は、塩は無機酸及び有機酸を含めた、医薬に許容可能な無毒酸から製造し得る。そのような酸には、酢酸、ベンゼンスルホン酸、安息香酸、樟脳スルホン酸、クエン酸、エタンスルホン酸、フマル酸、グルコン酸、グルタミン酸、臭化水素酸、塩酸、イセチオ

ン酸、乳酸、マレイン酸、リンゴ酸、マンデル酸、メタンスルホン酸、粘液酸、硝酸、バモ酸、パントテン酸、リン酸、琥珀酸、硫酸、酒石酸、p-トルエンスルホン酸等が含まれる。特に好ましいのは、クエン酸、臭化水素酸、塩酸、マレイン酸、リン酸、硫酸及び酒石酸である。

後段で治療方法を検討する際、式 I の化合物に言及する時はその医薬に許容可能な塩も含めるものと理解されたい。

本発明の新規な化合物の例を、次の表 1 に示す。

表 1

\* ; 特に断らないかぎり  $m=1$ 

CPD	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	R <sup>7*</sup>	Z	Q <sub>1</sub>	Q <sub>2</sub>
1	CH <sub>3</sub>	H	H	Cl	H	—	4-モルホリン	2-クロロフェニル
2	CH <sub>3</sub>	H	H	F	H	—	4-モルホリン	2-クロロフェニル
3	CH <sub>3</sub>	H	H	Br	H	—	4-モルホリン	2-クロロフェニル
4	CH <sub>3</sub>	H	H	OCH <sub>3</sub>	H	—	4-モルホリン	2-クロロフェニル
5	CH <sub>3</sub>	H	H	CF <sub>3</sub>	H	—	4-モルホリン	2-クロロフェニル
6	CH <sub>3</sub>	H	H	C <sub>2</sub> F <sub>5</sub>	H	—	4-モルホリン	2-クロロフェニル
7	CH <sub>3</sub>	H	H	NO <sub>2</sub>	H	—	4-モルホリン	2-クロロフェニル
8	CH <sub>3</sub>	H	H	Ph	H	—	4-モルホリン	2-クロロフェニル
9	CH <sub>3</sub>	H	H	NH <sub>2</sub>	H	—	4-モルホリン	2-クロロフェニル
10	CH <sub>3</sub>	H	H	N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	H	—	4-モルホリン	2-クロロフェニル
11	CH <sub>3</sub>	H	H	N(Bn) <sub>2</sub>	H	—	4-モルホリン	2-クロロフェニル
12	CH <sub>3</sub>	H	H	N(Ph) <sub>2</sub>	H	—	4-モルホリン	2-クロロフェニル
13	CH <sub>3</sub>	H	H	CN	H	—	4-モルホリン	2-クロロフェニル
14	CH <sub>3</sub>	H	H	SO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	—	4-モルホリン	2-クロロフェニル
15	CH <sub>3</sub>	H	H	SO <sub>2</sub> Ph	H	—	4-モルホリン	2-クロロフェニル
16	CH <sub>3</sub>	H	H	SO <sub>2</sub> NH <sub>2</sub>	H	—	4-モルホリン	2-クロロフェニル
17	CH <sub>3</sub>	H	H	SO <sub>2</sub> NHCH <sub>3</sub>	H	—	4-モルホリン	2-クロロフェニル
18	CH <sub>3</sub>	H	H	SO <sub>2</sub> N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	H	—	4-モルホリン	2-クロロフェニル
19	CH <sub>3</sub>	H	H	CH <sub>3</sub>	H	—	4-モルホリン	2-クロロフェニル
20	CH <sub>3</sub>	H	H	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	—	4-モルホリン	2-クロロフェニル
21	CH <sub>3</sub>	H	H	n-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	H	—	4-モルホリン	2-クロロフェニル
22	CH <sub>3</sub>	H	H	OH	H	—	4-モルホリン	2-クロロフェニル

表 1 ( 続 き )

CPD	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	R <sup>7*</sup>	Z	Q <sub>1</sub>	Q <sub>2</sub>
23	CH <sub>3</sub>	H	H	OC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	—	4-モルホリン	2-クロロフェニル
24	CH <sub>3</sub>	H	H	OC <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	H	—	4-モルホリン	2-クロロフェニル
25	CH <sub>3</sub>	H	H	OPh	H	—	4-モルホリン	2-クロロフェニル
26	CH <sub>3</sub>	H	H	OBn	H	—	4-モルホリン	2-クロロフェニル
27	CH <sub>3</sub>	H	H	OCF <sub>3</sub>	H	—	4-モルホリン	2-クロロフェニル
28	CH <sub>3</sub>	H	H	Cl	H	CO	4-モルホリン	2-クロロフェニル
29	CH <sub>3</sub>	H	H	F	H	CO	4-モルホリン	2-クロロフェニル
30	CH <sub>3</sub>	H	H	Br	H	CO	4-モルホリン	2-クロロフェニル
31	CH <sub>3</sub>	H	H	OCH <sub>3</sub>	H	CO	4-モルホリン	2-クロロフェニル
32	CH <sub>3</sub>	H	H	CF <sub>3</sub>	H	CO	4-モルホリン	2-クロロフェニル
33	CH <sub>3</sub>	H	H	C <sub>2</sub> F <sub>5</sub>	H	CO	4-モルホリン	2-クロロフェニル
34	CH <sub>3</sub>	H	H	NO <sub>2</sub>	H	CO	4-モルホリン	2-クロロフェニル
35	CH <sub>3</sub>	H	H	Ph	H	CO	4-モルホリン	2-クロロフェニル
36	CH <sub>3</sub>	H	H	NH <sub>2</sub>	H	CO	4-モルホリン	2-クロロフェニル
37	CH <sub>3</sub>	H	H	N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	H	CO	4-モルホリン	2-クロロフェニル
38	CH <sub>3</sub>	H	H	N(Bn) <sub>2</sub>	H	CO	4-モルホリン	2-クロロフェニル
39	CH <sub>3</sub>	H	H	N(Ph) <sub>2</sub>	H	CO	4-モルホリン	2-クロロフェニル
40	CH <sub>3</sub>	H	H	CN	H	CO	4-モルホリン	2-クロロフェニル
41	CH <sub>3</sub>	H	H	SO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	CO	4-モルホリン	2-クロロフェニル
42	CH <sub>3</sub>	H	H	SO <sub>2</sub> Ph	H	CO	4-モルホリン	2-クロロフェニル
43	CH <sub>3</sub>	H	H	SO <sub>2</sub> NH <sub>2</sub>	H	CO	4-モルホリン	2-クロロフェニル
44	CH <sub>3</sub>	H	H	SO <sub>2</sub> NHCH <sub>3</sub>	H	CO	4-モルホリン	2-クロロフェニル
45	CH <sub>3</sub>	H	H	SO <sub>2</sub> N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	H	CO	4-モルホリン	2-クロロフェニル

表 1 ( 続 き )

CPD	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	R <sup>7*</sup>	Z	Q <sub>1</sub>	Q <sub>2</sub>
46	CH <sub>3</sub>	H	H	CH <sub>3</sub>	H	CO	4-モルホリン	2-クロロフェニル
47	CH <sub>3</sub>	H	H	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	CO	4-モルホリン	2-クロロフェニル
48	CH <sub>3</sub>	H	H	n-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	H	CO	4-モルホリン	2-クロロフェニル
49	CH <sub>3</sub>	H	H	OH	H	CO	4-モルホリン	2-クロロフェニル
50	CH <sub>3</sub>	H	H	OC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	CO	4-モルホリン	2-クロロフェニル
51	CH <sub>3</sub>	H	H	OC <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	H	CO	4-モルホリン	2-クロロフェニル
52	CH <sub>3</sub>	H	H	OPh	H	CO	4-モルホリン	2-クロロフェニル
53	CH <sub>3</sub>	H	H	OBn	H	CO	4-モルホリン	2-クロロフェニル
54	CH <sub>3</sub>	H	H	OCF <sub>3</sub>	H	CO	4-モルホリン	2-クロロフェニル
55	CH <sub>3</sub>	H	H	H	H	—	4-モルホリン	2,3-ジクロロフェニル
56	CH <sub>3</sub>	H	H	F	H	—	4-モルホリン	2,3-ジクロロフェニル
57	CH <sub>3</sub>	H	H	Cl	H	—	4-モルホリン	2,3-ジクロロフェニル
58	CH <sub>3</sub>	H	H	OCH <sub>3</sub>	H	—	4-モルホリン	2,3-ジクロロフェニル
59	CH <sub>3</sub>	H	H	OCF <sub>3</sub>	H	—	4-モルホリン	2,3-ジクロロフェニル
60	CH <sub>3</sub>	H	H	CF <sub>3</sub>	H	—	4-モルホリン	2,3-ジクロロフェニル
61	CH <sub>3</sub>	H	H	SO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	—	4-モルホリン	2,3-ジクロロフェニル
62	CH <sub>3</sub>	H	H	SO <sub>2</sub> N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	H	—	4-モルホリン	2,3-ジクロロフェニル

表 1 ( 続 き )

CPD	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	R <sup>7*</sup>	Z	Q <sub>1</sub>	Q <sub>2</sub>
63	CH <sub>3</sub>	H	H	H	H	—	4-モルホリン	1-ナフチル
64	CH <sub>3</sub>	H	H	F	H	—	4-モルホリン	1-ナフチル
65	CH <sub>3</sub>	H	H	Cl	H	—	4-モルホリン	1-ナフチル
66	CH <sub>3</sub>	H	H	OCH <sub>3</sub>	H	—	4-モルホリン	1-ナフチル
67	CH <sub>3</sub>	H	H	OCF <sub>3</sub>	H	—	4-モルホリン	1-ナフチル
68	CH <sub>3</sub>	H	H	CF <sub>3</sub>	H	—	4-モルホリン	1-ナフチル
69	CH <sub>3</sub>	H	H	SO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	—	4-モルホリン	1-ナフチル
70	CH <sub>3</sub>	H	H	SO <sub>2</sub> N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	H	—	4-モルホリン	1-ナフチル
71	CH <sub>3</sub>	H	H	H	H	—	4-モルホリン	2-ナフチル
72	CH <sub>3</sub>	H	H	F	H	—	4-モルホリン	2-ナフチル
73	CH <sub>3</sub>	H	H	Cl	H	—	4-モルホリン	2-ナフチル
74	CH <sub>3</sub>	H	H	OCH <sub>3</sub>	H	—	4-モルホリン	2-ナフチル
75	CH <sub>3</sub>	H	H	OCF <sub>3</sub>	H	—	4-モルホリン	2-ナフチル
76	CH <sub>3</sub>	H	H	CF <sub>3</sub>	H	—	4-モルホリン	2-ナフチル
77	CH <sub>3</sub>	H	H	SO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	—	4-モルホリン	2-ナフチル
78	CH <sub>3</sub>	H	H	SO <sub>2</sub> N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	H	—	4-モルホリン	2-ナフチル
79	CH <sub>3</sub>	H	H	H	H	—	4-モルホリン	2-チエニル
80	CH <sub>3</sub>	H	H	F	H	—	4-モルホリン	2-チエニル
81	CH <sub>3</sub>	H	H	Cl	H	—	4-モルホリン	2-チエニル
82	CH <sub>3</sub>	H	H	OCH <sub>3</sub>	H	—	4-モルホリン	2-チエニル
83	CH <sub>3</sub>	H	H	OCF <sub>3</sub>	H	—	4-モルホリン	2-チエニル
84	CH <sub>3</sub>	H	H	CF <sub>3</sub>	H	—	4-モルホリン	2-チエニル
85	CH <sub>3</sub>	H	H	SO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	—	4-モルホリン	2-チエニル

表 1 ( 続 き )

CPD	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	R <sup>7*</sup>	Z	Q <sub>1</sub>	Q <sub>2</sub>
86	CH <sub>3</sub>	H	H	SO <sub>2</sub> N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	H	—	4-モルホリン	2-チエニル
87	CH <sub>3</sub>	H	H	H	H	—	4-モルホリン	5-クロロ-2-チエニル
88	CH <sub>3</sub>	H	H	F	H	—	4-モルホリン	5-クロロ-2-チエニル
89	CH <sub>3</sub>	H	H	Cl	H	—	4-モルホリン	5-クロロ-2-チエニル
90	CH <sub>3</sub>	H	H	OCH <sub>3</sub>	H	—	4-モルホリン	5-クロロ-2-チエニル
91	CH <sub>3</sub>	H	H	OCF <sub>3</sub>	H	—	4-モルホリン	5-クロロ-2-チエニル
92	CH <sub>3</sub>	H	H	CF <sub>3</sub>	H	—	4-モルホリン	5-クロロ-2-チエニル
93	CH <sub>3</sub>	H	H	SO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	—	4-モルホリン	5-クロロ-2-チエニル
94	CH <sub>3</sub>	H	H	SO <sub>2</sub> N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	H	—	4-モルホリン	5-クロロ-2-チエニル
95	CH <sub>3</sub>	H	H	H	H	—	4-モルホリン	3,4,5-トリクロロ-2-チエニル
96	CH <sub>3</sub>	H	H	F	H	—	4-モルホリン	3,4,5-トリクロロ-2-チエニル
97	CH <sub>3</sub>	H	H	Cl	H	—	4-モルホリン	3,4,5-トリクロロ-2-チエニル
98	CH <sub>3</sub>	H	H	OCH <sub>3</sub>	H	—	4-モルホリン	3,4,5-トリクロロ-2-チエニル
99	CH <sub>3</sub>	H	H	OCF <sub>3</sub>	H	—	4-モルホリン	3,4,5-トリクロロ-2-チエニル
100	CH <sub>3</sub>	H	H	CF <sub>3</sub>	H	—	4-モルホリン	3,4,5-トリクロロ-2-チエニル
101	CH <sub>3</sub>	H	H	SO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	—	4-モルホリン	3,4,5-トリクロロ-2-チエニル
102	CH <sub>3</sub>	H	H	SO <sub>2</sub> N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	H	—	4-モルホリン	3,4,5-トリクロロ-2-チエニル

表 1 ( 続 き )

CPD	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	R <sup>7*</sup>	Z	Q <sub>1</sub>	Q <sub>2</sub>
103	CH <sub>3</sub>	H	H	H	H	—	4-モルホリン	2-フラニル
104	CH <sub>3</sub>	H	H	F	H	—	4-モルホリン	2-フラニル
105	CH <sub>3</sub>	H	H	Cl	H	—	4-モルホリン	2-フラニル
106	CH <sub>3</sub>	H	H	OCH <sub>3</sub>	H	—	4-モルホリン	2-フラニル
107	CH <sub>3</sub>	H	H	OCF <sub>3</sub>	H	—	4-モルホリン	2-フラニル
108	CH <sub>3</sub>	H	H	CF <sub>3</sub>	H	—	4-モルホリン	2-フラニル
109	CH <sub>3</sub>	H	H	SO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	—	4-モルホリン	2-フラニル
110	CH <sub>3</sub>	H	H	SO <sub>2</sub> N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	H	—	4-モルホリン	2-フラニル
111	CH <sub>3</sub>	H	H	H	H	—	4-モルホリン	5-クロロ-2-フラニル
112	CH <sub>3</sub>	H	H	F	H	—	4-モルホリン	5-クロロ-2-フラニル
113	CH <sub>3</sub>	H	H	Cl	H	—	4-モルホリン	5-クロロ-2-フラニル
114	CH <sub>3</sub>	H	H	OCH <sub>3</sub>	H	—	4-モルホリン	5-クロロ-2-フラニル
115	CH <sub>3</sub>	H	H	OCF <sub>3</sub>	H	—	4-モルホリン	5-クロロ-2-フラニル
116	CH <sub>3</sub>	H	H	CF <sub>3</sub>	H	—	4-モルホリン	5-クロロ-2-フラニル
117	CH <sub>3</sub>	H	H	SO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	—	4-モルホリン	5-クロロ-2-フラニル
118	CH <sub>3</sub>	H	H	SO <sub>2</sub> N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	H	—	4-モルホリン	5-クロロ-2-フラニル
119	CH <sub>3</sub>	H	H	H	H	—	4-モルホリン	3-フラニル
120	CH <sub>3</sub>	H	H	F	H	—	4-モルホリン	3-フラニル
121	CH <sub>3</sub>	H	H	Cl	H	—	4-モルホリン	3-フラニル
122	CH <sub>3</sub>	H	H	OCH <sub>3</sub>	H	—	4-モルホリン	3-フラニル
123	CH <sub>3</sub>	H	H	OCF <sub>3</sub>	H	—	4-モルホリン	3-フラニル
124	CH <sub>3</sub>	H	H	CF <sub>3</sub>	H	—	4-モルホリン	3-フラニル
125	CH <sub>3</sub>	H	H	SO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	—	4-モルホリン	3-フラニル



表 1 ( 続 き )

CPD	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	R <sup>7*</sup>	Z	Q <sub>1</sub>	Q <sub>2</sub>
126	CH <sub>3</sub>	H	H	SO <sub>2</sub> N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	H	—	4-メルホリン	3-フラニル
127	CH <sub>3</sub>	H	H	H	H	—	4-メルホリン	3-チエニル
128	CH <sub>3</sub>	H	H	F	H	—	4-メルホリン	3-チエニル
129	CH <sub>3</sub>	H	H	Cl	H	—	4-メルホリン	3-チエニル
130	CH <sub>3</sub>	H	H	OCH <sub>3</sub>	H	—	4-メルホリン	3-チエニル
131	CH <sub>3</sub>	H	H	OCF <sub>3</sub>	H	—	4-メルホリン	3-チエニル
132	CH <sub>3</sub>	H	H	CF <sub>3</sub>	H	—	4-メルホリン	3-チエニル
133	CH <sub>3</sub>	H	H	SO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	—	4-メルホリン	3-チエニル
134	CH <sub>3</sub>	H	H	SO <sub>2</sub> N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	H	—	4-メルホリン	3-チエニル
135	CH <sub>3</sub>	H	H	H	H	—	1-ヒ°ペ°リジニル	2-クロロフェニル
136	CH <sub>3</sub>	H	H	F	H	—	1-ヒ°ペ°リジニル	2-クロロフェニル
137	CH <sub>3</sub>	H	H	Cl	H	—	1-ヒ°ペ°リジニル	2-クロロフェニル
138	CH <sub>3</sub>	H	H	OCH <sub>3</sub>	H	—	1-ヒ°ペ°リジニル	2-クロロフェニル
139	CH <sub>3</sub>	H	H	OCF <sub>3</sub>	H	—	1-ヒ°ペ°リジニル	2-クロロフェニル
140	CH <sub>3</sub>	H	H	CF <sub>3</sub>	H	—	1-ヒ°ペ°リジニル	2-クロロフェニル
141	CH <sub>3</sub>	H	H	SO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	—	1-ヒ°ペ°リジニル	2-クロロフェニル
142	CH <sub>3</sub>	H	H	SO <sub>2</sub> N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	H	—	1-ヒ°ペ°リジニル	2-クロロフェニル
143	CH <sub>3</sub>	H	H	H	H	—	1-ヒ°ペ°リジニル	2,3-ジクロロフェニル
144	CH <sub>3</sub>	H	H	F	H	—	1-ヒ°ペ°リジニル	2,3-ジクロロフェニル
145	CH <sub>3</sub>	H	H	Cl	H	—	1-ヒ°ペ°リジニル	2,3-ジクロロフェニル

表 1 ( 続 き )

CPD	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	R <sup>7*</sup>	Z	Q <sub>1</sub>	Q <sub>2</sub>
146	CH <sub>3</sub>	H	H	OCH <sub>3</sub>	H	—	1-ヒ°ヘ°リジ°ニル	2,3-ジ°クロ°フェニル
147	CH <sub>3</sub>	H	H	OCF <sub>3</sub>	H	—	1-ヒ°ヘ°リジ°ニル	2,3-ジ°クロ°フェニル
148	CH <sub>3</sub>	H	H	CF <sub>3</sub>	H	—	1-ヒ°ヘ°リジ°ニル	2,3-ジ°クロ°フェニル
149	CH <sub>3</sub>	H	H	SO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	—	1-ヒ°ヘ°リジ°ニル	2,3-ジ°クロ°フェニル
150	CH <sub>3</sub>	H	H	SO <sub>2</sub> N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	H	—	1-ヒ°ヘ°リジ°ニル	2,3-ジ°クロ°フェニル
151	CH <sub>3</sub>	H	H	H	H	—	1-ヒ°ヘ°リジ°ニル	1-ナフチル
152	CH <sub>3</sub>	H	H	F	H	—	1-ヒ°ヘ°リジ°ニル	1-ナフチル
153	CH <sub>3</sub>	H	H	Cl	H	—	1-ヒ°ヘ°リジ°ニル	1-ナフチル
154	CH <sub>3</sub>	H	H	OCH <sub>3</sub>	H	—	1-ヒ°ヘ°リジ°ニル	1-ナフチル
155	CH <sub>3</sub>	H	H	OCF <sub>3</sub>	H	—	1-ヒ°ヘ°リジ°ニル	1-ナフチル
156	CH <sub>3</sub>	H	H	CF <sub>3</sub>	H	—	1-ヒ°ヘ°リジ°ニル	1-ナフチル
157	CH <sub>3</sub>	H	H	SO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	—	1-ヒ°ヘ°リジ°ニル	1-ナフチル
158	CH <sub>3</sub>	H	H	SO <sub>2</sub> N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	H	—	1-ヒ°ヘ°リジ°ニル	1-ナフチル
159	CH <sub>3</sub>	H	H	H	H	—	1-ヒ°ヘ°リジ°ニル	2-ナフチル
160	CH <sub>3</sub>	H	H	F	H	—	1-ヒ°ヘ°リジ°ニル	2-ナフチル
161	CH <sub>3</sub>	H	H	Cl	H	—	1-ヒ°ヘ°リジ°ニル	2-ナフチル
162	CH <sub>3</sub>	H	H	OCH <sub>3</sub>	H	—	1-ヒ°ヘ°リジ°ニル	2-ナフチル
163	CH <sub>3</sub>	H	H	OCF <sub>3</sub>	H	—	1-ヒ°ヘ°リジ°ニル	2-ナフチル
164	CH <sub>3</sub>	H	H	CF <sub>3</sub>	H	—	1-ヒ°ヘ°リジ°ニル	2-ナフチル

表 1 ( 続 き )

CPD	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	R <sup>7*</sup>	Z	Q <sub>1</sub>	Q <sub>2</sub>
165	CH <sub>3</sub>	H	H	SO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	—	1-ヒ°ペ°リジ°ニル	2-ナフチル
166	CH <sub>3</sub>	H	H	SO <sub>2</sub> N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	H	—	1-ヒ°ペ°リジ°ニル	2-ナフチル
167	CH <sub>3</sub>	H	H	H	H	—	1-ヒ°ペ°リジ°ニル	2-チエニル
168	CH <sub>3</sub>	H	H	F	H	—	1-ヒ°ペ°リジ°ニル	2-チエニル
169	CH <sub>3</sub>	H	H	Cl	H	—	1-ヒ°ペ°リジ°ニル	2-チエニル
170	CH <sub>3</sub>	H	H	OCH <sub>3</sub>	H	—	1-ヒ°ペ°リジ°ニル	2-チエニル
171	CH <sub>3</sub>	H	H	OCF <sub>3</sub>	H	—	1-ヒ°ペ°リジ°ニル	2-チエニル
172	CH <sub>3</sub>	H	H	CF <sub>3</sub>	H	—	1-ヒ°ペ°リジ°ニル	2-チエニル
173	CH <sub>3</sub>	H	H	SO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	—	1-ヒ°ペ°リジ°ニル	2-チエニル
174	CH <sub>3</sub>	H	H	SO <sub>2</sub> N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	H	—	1-ヒ°ペ°リジ°ニル	2-チエニル
175	CH <sub>3</sub>	H	H	H	H	—	1-ヒ°ペ°リジ°ニル	5-クロロ-2-チエニル
176	CH <sub>3</sub>	H	H	F	H	—	1-ヒ°ペ°リジ°ニル	5-クロロ-2-チエニル
177	CH <sub>3</sub>	H	H	Cl	H	—	1-ヒ°ペ°リジ°ニル	5-クロロ-2-チエニル
178	CH <sub>3</sub>	H	H	OCH <sub>3</sub>	H	—	1-ヒ°ペ°リジ°ニル	5-クロロ-2-チエニル
179	CH <sub>3</sub>	H	H	OCF <sub>3</sub>	H	—	1-ヒ°ペ°リジ°ニル	5-クロロ-2-チエニル
180	CH <sub>3</sub>	H	H	CF <sub>3</sub>	H	—	1-ヒ°ペ°リジ°ニル	5-クロロ-2-チエニル
181	CH <sub>3</sub>	H	H	SO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	—	1-ヒ°ペ°リジ°ニル	5-クロロ-2-チエニル
182	CH <sub>3</sub>	H	H	SO <sub>2</sub> N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	H	—	1-ヒ°ペ°リジ°ニル	5-クロロ-2-チエニル
183	CH <sub>3</sub>	H	H	H	H	—	1-ヒ°ペ°リジ°ニル	3,4,5-トリクロロ-2-チエニル
184	CH <sub>3</sub>	H	H	F	H	—	1-ヒ°ペ°リジ°ニル	3,4,5-トリクロロ-2-チエニル
185	CH <sub>3</sub>	H	H	Cl	H	—	1-ヒ°ペ°リジ°ニル	3,4,5-トリクロロ-2-チエニル

表 1 ( 続 き )

CPD	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	R <sup>7*</sup>	Z	Q <sub>1</sub>	Q <sub>2</sub>
186	CH <sub>3</sub>	H	H	OCH <sub>3</sub>	H	—	1-ヒ°ペ°リジ°ニル	3,4,5-トリクロロ-2-チニル
187	CH <sub>3</sub>	H	H	OCF <sub>3</sub>	H	—	1-ヒ°ペ°リジ°ニル	3,4,5-トリクロロ-2-チニル
188	CH <sub>3</sub>	H	H	CF <sub>3</sub>	H	—	1-ヒ°ペ°リジ°ニル	3,4,5-トリクロロ-2-チニル
189	CH <sub>3</sub>	H	H	SO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	—	1-ヒ°ペ°リジ°ニル	3,4,5-トリクロロ-2-チニル
190	CH <sub>3</sub>	H	H	SO <sub>2</sub> N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	H	—	1-ヒ°ペ°リジ°ニル	3,4,5-トリクロロ-2-チニル
191	CH <sub>3</sub>	H	H	H	H	—	1-ヒ°ペ°リジ°ニル	2-フラニル
192	CH <sub>3</sub>	H	H	F	H	—	1-ヒ°ペ°リジ°ニル	2-フラニル
193	CH <sub>3</sub>	H	H	Cl	H	—	1-ヒ°ペ°リジ°ニル	2-フラニル
194	CH <sub>3</sub>	H	H	OCH <sub>3</sub>	H	—	1-ヒ°ペ°リジ°ニル	2-フラニル
195	CH <sub>3</sub>	H	H	OCF <sub>3</sub>	H	—	1-ヒ°ペ°リジ°ニル	2-フラニル
196	CH <sub>3</sub>	H	H	CF <sub>3</sub>	H	—	1-ヒ°ペ°リジ°ニル	2-フラニル
197	CH <sub>3</sub>	H	H	SO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	—	1-ヒ°ペ°リジ°ニル	2-フラニル
198	CH <sub>3</sub>	H	H	SO <sub>2</sub> N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	H	—	1-ヒ°ペ°リジ°ニル	2-フラニル
199	CH <sub>3</sub>	H	H	H	H	—	1-ヒ°ペ°リジ°ニル	3-フラニル
200	CH <sub>3</sub>	H	H	F	H	—	1-ヒ°ペ°リジ°ニル	3-フラニル
201	CH <sub>3</sub>	H	H	Cl	H	—	1-ヒ°ペ°リジ°ニル	3-フラニル
202	CH <sub>3</sub>	H	H	OCH <sub>3</sub>	H	—	1-ヒ°ペ°リジ°ニル	3-フラニル
203	CH <sub>3</sub>	H	H	OCF <sub>3</sub>	H	—	1-ヒ°ペ°リジ°ニル	3-フラニル
204	CH <sub>3</sub>	H	H	CF <sub>3</sub>	H	—	1-ヒ°ペ°リジ°ニル	3-フラニル

表 1 ( 続 き )

CPD	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	R <sup>7*</sup>	Z	Q <sub>1</sub>	Q <sub>2</sub>
205	CH <sub>3</sub>	H	H	SO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	—	1-ヒ°ペ°リジ°ニル	3-フラニル
206	CH <sub>3</sub>	H	H	SO <sub>2</sub> N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	H	—	1-ヒ°ペ°リジ°ニル	3-フラニル
207	CH <sub>3</sub>	H	H	H	H	—	1-ヒ°ペ°リジ°ニル	5-クロロ-2-フラニル
208	CH <sub>3</sub>	H	H	F	H	—	1-ヒ°ペ°リジ°ニル	5-クロロ-2-フラニル
209	CH <sub>3</sub>	H	H	Cl	H	—	1-ヒ°ペ°リジ°ニル	5-クロロ-2-フラニル
210	CH <sub>3</sub>	H	H	OCH <sub>3</sub>	H	—	1-ヒ°ペ°リジ°ニル	5-クロロ-2-フラニル
211	CH <sub>3</sub>	H	H	OCF <sub>3</sub>	H	—	1-ヒ°ペ°リジ°ニル	5-クロロ-2-フラニル
212	CH <sub>3</sub>	H	H	CF <sub>3</sub>	H	—	1-ヒ°ペ°リジ°ニル	5-クロロ-2-フラニル
213	CH <sub>3</sub>	H	H	SO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	—	1-ヒ°ペ°リジ°ニル	5-クロロ-2-フラニル
214	CH <sub>3</sub>	H	H	SO <sub>2</sub> N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	H	—	1-ヒ°ペ°リジ°ニル	5-クロロ-2-フラニル
215	CH <sub>3</sub>	H	H	H	H	—	1-ヒ°ペ°リジ°ニル	3-チエニル
216	CH <sub>3</sub>	H	H	F	H	—	1-ヒ°ペ°リジ°ニル	3-チエニル
217	CH <sub>3</sub>	H	H	Cl	H	—	1-ヒ°ペ°リジ°ニル	3-チエニル
218	CH <sub>3</sub>	H	H	OCH <sub>3</sub>	H	—	1-ヒ°ペ°リジ°ニル	3-チエニル
219	CH <sub>3</sub>	H	H	OCF <sub>3</sub>	H	—	1-ヒ°ペ°リジ°ニル	3-チエニル
220	CH <sub>3</sub>	H	H	CF <sub>3</sub>	H	—	1-ヒ°ペ°リジ°ニル	3-チエラニル
221	CH <sub>3</sub>	H	H	SO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	—	1-ヒ°ペ°リジ°ニル	3-チエニル
222	H	H	H	SO <sub>2</sub> N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	H	—	1-ヒ°ペ°リジ°ニル	3-チエニル
223	H	H	H	Cl	H	—	(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> N <sup>+</sup>	2-クロロフェニル
224	H	H	H	OCH <sub>3</sub>	H	—	(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> N <sup>+</sup>	2,3-ジ°クロロフェニル
225	H	H	H	Cl	H	—	2-ヒ°リジ°ニル	2-クロロフェニル
226	H	H	H	OCH <sub>3</sub>	H	—	2-ヒ°リジ°ニル	2,3-ジ°クロロフェニル

表 1 ( 続 き )

CPD	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	R <sup>7*</sup>	Z	Q <sub>1</sub>	Q <sub>2</sub>
227	H	H	H	Cl	H	—	1-ヒ°ロリジニル	9-アントラシル
228	H	H	H	OCH <sub>3</sub>	H	—	1-ヒ°ロリジニル	9-アントラシル
229	H	H	H	Cl	H	—	2-ヒ°ロリジニル	2-クロロフェニル
230	H	H	H	OCH <sub>3</sub>	H	—	2-ヒ°ロリジニル	2,3-ジ°クロロフェニル
231	H	H	H	Cl	H	—	2-ヒ°ロリジニル	9-アントラシル
232	H	H	H	OCH <sub>3</sub>	H	—	2-ヒ°ロリジニル	9-アントラシル
233	H	H	H	Cl	H	—	1-ヒ°ヘ°ラジニル	2-クロロフェニル
234	H	H	H	OCH <sub>3</sub>	H	—	2-ヒ°ヘ°ラジニル	2,3-ジ°クロロフェニル
235	H	H	H	Cl	H	—	フェニル	9-アントラシル
236	CH <sub>3</sub>	H	H	OCH <sub>3</sub>	H	—	フェニル	2-クロロフェニル
237	CH <sub>3</sub>	H	H	Cl	H	—	フェニル	2,3-ジ°クロロフェニル
238	CH <sub>3</sub>	H	H	OCH <sub>3</sub>	H	—	2-クロロフェニル	9-アントラシル
239	CH <sub>3</sub>	H	H	Cl	H	—	2,3-ジ°クロロフェニル	2-クロロフェニル
240	CH <sub>3</sub>	H	H	OCH <sub>3</sub>	H	—	2-チエニル	2,3-ジ°クロロフェニル
241	CH <sub>3</sub>	H	H	Cl	H	—	3-チエニル	2-クロロフェニル
242	CH <sub>3</sub>	H	H	OCH <sub>3</sub>	H	CO	1-ヒ°ヘ°リジニル	2-クロロフェニル
243	CH <sub>3</sub>	H	H	Cl	H	CO	1-ヒ°ヘ°リジニル	2,3-ジ°クロロフェニル
244	CH <sub>3</sub>	H	H	OCH <sub>3</sub>	H	CO	1-ヒ°ヘ°リジニル	9-アントラシル
245	CH <sub>3</sub>	H	H	Cl	H	CO	1-ヒ°ヘ°リジニル	2-チエニル

表 1 ( 続 き )

CPD	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	R <sup>7*</sup>	Z	Q <sub>1</sub>	Q <sub>2</sub>
246	CH <sub>3</sub>	H	H	OCH <sub>3</sub>	H	CO	1-ヒ°ペ°リジ°ニル	3-チエニル
247	CH <sub>3</sub>	H	H	Cl	H	CO	1-ヒ°ペ°リジ°ニル	2-フラニル
248	CH <sub>3</sub>	H	H	OCH <sub>3</sub>	H	CO	1-ヒ°ペ°リジ°ニル	3-フラニル
249	CH <sub>3</sub>	H	H	Cl	H	CO	1-ヒ°ペ°リジ°ニル	1-ナフチル
250	CH <sub>3</sub>	H	H	OCH <sub>3</sub>	H	CO	1-ヒ°ペ°リジ°ニル	2-ナフチル
251	CH <sub>3</sub>	H	H	Cl	H	CO	1-ヒ°ロリジ°ニル	2-クロロフェニル
252	CH <sub>3</sub>	H	H	OCH <sub>3</sub>	H	CO	1-ヒ°ロリジ°ニル	2,3-ジ°クロロフェニル
253	CH <sub>3</sub>	H	H	Cl	H	CO	1-ヒ°ロリジ°ニル	9-アントレン
254	CH <sub>3</sub>	H	H	OCH <sub>3</sub>	H	CO	1-ヒ°ロリジ°ニル	2-チエニル
255	CH <sub>3</sub>	H	H	Cl	H	CO	1-ヒ°ロリジ°ニル	3-チエニル
256	CH <sub>3</sub>	H	H	OCH <sub>3</sub>	H	CO	1-ヒ°ロリジ°ニル	2-フラニル
257	CH <sub>3</sub>	H	H	H	H	CO	4-モルホリン	1-ナフチル
258	CH <sub>3</sub>	H	H	OCH <sub>3</sub>	H	CO	4-モルホリン	2,5-ジ°クロロフェニル
259	CH <sub>3</sub>	H	H	OCH <sub>3</sub>	H	CO	4-モルホリン	2,3-ジ°クロロフェニル
260	CH <sub>3</sub>	H	H	OCH <sub>3</sub>	H	CO	4-モルホリン	2-クロロ-4-フルオロフェニル
261	CH <sub>3</sub>	H	H	OCH <sub>3</sub>	H	CO	4-モルホリン	3-クロロフェニル
262	CH <sub>3</sub>	H	H	H	H	—	COOCH <sub>3</sub>	1-ナフチル
263	CH <sub>3</sub>	H	H	H	H(m=2)	—	4-モルホリン	1-ナフチル
264	CH <sub>3</sub>	H	H	OCH <sub>3</sub>	H(m=2)	—	4-モルホリン	2,3-ジ°クロロフェニル

表 1 ( 続 き )

CPD	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	R <sup>7*</sup>	Z	Q <sub>1</sub>	Q <sub>2</sub>
265	CH <sub>3</sub>	H	H	H	H	—	4-モルホリン	2-クロロフェニル
266	CH <sub>3</sub>	H	H	OCH <sub>3</sub>	H(m=2)	—	4-モルホリン	1-ナフチル
267	CH <sub>3</sub>	H	H	OCH <sub>3</sub>	H(m=2)	—	4-モルホリン	2-クロロフェニル
268	CH <sub>3</sub>	H	H	H	H(m=2)	—	4-モルホリン	2-クロロフェニル

表 1 に掲げた化合物のうちの幾つかについて元素分析を行なった。結果を次表に示す。

表 2

## 元 素 分 析

CPD	式	計算値			実測値		
		C	H	N	C	H	N
31	C <sub>23</sub> H <sub>23</sub> ClN <sub>2</sub> O <sub>4</sub>	64.71	5.43	6.56	64.78	5.69	6.42
63	C <sub>25</sub> H <sub>23</sub> ClN <sub>2</sub> O <sub>2</sub>	71.33	5.99	6.65	71.23	6.99	6.57
258	C <sub>23</sub> H <sub>22</sub> Cl <sub>2</sub> N <sub>2</sub> O <sub>4</sub>	59.88	4.81	6.07	59.56	4.86	6.09
259	C <sub>23</sub> H <sub>22</sub> Cl <sub>2</sub> N <sub>2</sub> O <sub>4</sub>	59.88	4.81	6.07	59.25	4.89	5.81
260	C <sub>23</sub> H <sub>22</sub> ClFN <sub>2</sub> O <sub>4</sub>	62.09	4.98	6.30	62.05	5.04	6.53
261	C <sub>23</sub> H <sub>23</sub> ClN <sub>2</sub> O <sub>4</sub>	64.71	5.43	6.56	63.36	5.29	6.47
263	C <sub>26</sub> H <sub>27</sub> ClN <sub>2</sub> O <sub>2</sub>	71.80	6.26	6.44	71.64	6.36	6.15

好ましい化合物では、

R<sup>1</sup>はH、低級アルキルまたは低級フッ素化アルキルであり、

R<sup>2~4</sup>は独立にH、低級アルキル、OR<sup>1</sup>、ハロゲンまたは低級フッ素化アルキルであり、

R<sup>7</sup>はHまたは低級アルキルであり、

Q<sub>1</sub>はモルホリン、ピペラジン、ピペリジンまたはピロリジンである。

最も好ましい化合物では、



R<sup>1</sup>は低級アルキルであり、

R<sup>2~4</sup>は独立にHまたはOR<sup>1</sup>であり、

R<sup>7</sup>はHであり、

Q<sub>1</sub>はモルホリンであり、

mは2であり、

Zは結合である。

特定の化合物として、

2-[1-(2-クロロベンゾイル)-5-メトキシ-2-メチル-1H-イン  
ドル-3-イル]-1-(モルホリン-4-イル)エタノン、  
2-メチル-3-(モルホリン-4-イル)メチル-1-

(1-ナフトイル)-1H-インドール、  
2-メチル-1-(1-ナフトイル)-1H-インドル-3-イル酢酸メチルエ  
ステル、  
1-(2-クロロベンゾイル)-5-メトキシ-2-メチル-3-(モルホリン  
-4-イルメチル)-1H-インドール、  
1-(2,3-ジクロロベンゾイル)-2-メチル-3-(モルホリン-4-イ  
ルメチル)-1H-インドール、  
1-(2,3-ジクロロベンゾイル)-5-メトキシ-2-メチル-3-(モル  
ホリン-4-イルメチル)-1H-インドール、  
1-(1-ナフトイル)-5-メトキシ-2-メチル-3-(モルホリン-4-  
イルメチル)-1H-インドール、  
1-(2,3-ジクロロベンゾイル)-5-メトキシ-2-メチル-3-(2-  
(モルホリン-4-イル)エチル)-1H-インドール、  
1-(2-クロロベンゾイル)-2-メチル-3-(モルホリン-4-イルメチ  
ル)-1H-インドール、  
1-(1-ナフトイル)-5-メトキシ-2-メチル-3-(2-(モルホリン  
-4-イル)エチル)-1H-イン

ドール、

1 - (2-クロロベンゾイル) - 5-メトキシ-2-メチル-3 - (2 - (モルホリン-4-イル) エチル) - 1H-インドール、及び  
1 - (2-クロロベンゾイル) - 2-メチル-3 - (2 - (モルホリン-4-イル) エチル) - 1H-インドールが挙げられる。

#### 用途

式 I の化合物は、カンナビノイドの作用を模倣する能力を有するので、大麻、幾つかの大麻誘導体、及び合成カンナビノイドで治療可能なヒトの症状を予防したり逆行 (reverse) させたりするのに有用である。即ち、式 I の化合物は哺乳動物、特にヒトの

- 1 - 緑内障などの様々な眼障害、
- 2 - 喘息、慢性気管支炎及び関連する気道疾患などの疾患を含めた肺障害、
- 3 - アレルギー、及びアレルギー性鼻炎、接触皮膚炎、アレルギー性結膜炎等のアレルギー性反応、
- 4 - 関節炎や炎症性腸疾患といった炎症、
- 5 - 痛み、
- 6 - 狼瘡、AIDS等の免疫系障害、
- 7 - 同種移植片拒絶、
- 8 - トウレット症候群、パーキンソン病、ハンチントン病、癲癇、及び抑鬱症、躁鬱病等の様々な精神病性の苦痛といった中枢神経系疾患、
- 9 - 特に化学療法を受けている患者が催す嘔吐並びに悪心及び眩暈を治療し、予防し、または軽減するのに有用である。

#### 投与量

式 I の化合物の治療用量は当然ながら、治療すべき状態の性質及び重篤度、並びにいずれの式 I の化合物をどのような経路で投与するかによって様々となり、また臨床医の判断に従って変更される。上記用量は、個々の患者の年齢、体重及び応答次第でも様々となる。即ち、活性成分の有効な投与量は、あらゆる判定基準を考慮し、かつ患者のために最良の判断を用いて臨床医が決定し得る。

眼内投与 (ocular administration) の場合、許容可能な眼科用製剤に 0.001~1 重量% の式 I の化合物を加えて製造した溶液または懸濁液から成る眼用組成物を用い得る。

#### 医薬組成物

投与経路は、哺乳動物、特にヒトに本発明の化合物を有効量で投与するのに適した任意のものを用い得る。例えば、経口、非経口及び局所投与が可能である。投与形態には、錠剤、トローチ剤、分散剤、懸濁液剤、溶液剤、カプセル剤、クリーム剤、軟膏剤、エアゾル剤等が含まれる。

本発明の医薬組成物は活性成分として式 I の化合物またはその医薬に許容可能な塩を含有し、かつ医薬に許容可能なキャリア、及び場合によっては他の治療成分も含有し得る。「医薬に許容可能な塩」という語は、無機塩基または無機酸、及び有機塩基または有機酸を含めた医薬に許容可能な無毒の塩基または酸から製造した塩を意味する。

本発明の組成物は、経口、非経口及び眼内投与に適した組成物を包含する。前記組成物は便利な単位投与形態で提供することができ、また薬学の分野で良く知られている任意の方法で調製可能である。

実用に際しては、通常の医薬配合技術に従い、式 I の化合物を活性成分として医薬用キャリアと配合し、かつ十分に混合し得る。キャリアは、投与のために望ましい剤形に応じてきわめて様々な形態を取り得る。経口投与形態の組

成物の調製では普通の医薬用媒質のうちの任意のものを用い得、例えば懸濁液剤、エリキシル剤及び溶液剤などの経口液剤であれば水、グリコール、油、アルコール、香味付与剤、防腐剤、着色剤等を用い、散剤、カプセル剤及び錠剤などの経口固形製剤であれば澱粉、糖、微晶質セルロース、稀釈剤、顆粒化剤、滑沢剤、結合剤、崩壊剤等のキャリアを用いることができ、その際固体の経口製剤の方が液剤よりも好ましい。投与の容易さから、錠剤及びカプセル剤が最も有利な経口投与単位形態であり、これらの製剤には当然ながら固体の医薬用キャリアを用いる。所望であれば、錠剤は標準的な水性または非水性技術で被覆し得る。

経口投与に適する本発明の医薬組成物はカプセル剤、カシェ剤または錠剤といった個別単位として提供可能であり、前記個別単位はそれぞれ所定量の活性成分を粉末もしくは顆粒として、または水性液体、非水性液体、水中油型乳濁液もしくは油中水型乳濁液を媒質とする溶液もしくは懸濁液として含有する。このような組成物は任意の調剤方法で調製し得るが、それらの方法はいずれも活性成分と、1種以上の必要な成分から成るキャリアとを結合するステップを含む。通常、上記組成物は、活性成分を液体キャリアも

しくは微粉状固体キャリア、またはこれらのキャリアの両方と均一かつ十分に混合し、その後必要であれば得られた混合物を所望形状に成形することによって調製する。例えば、場合によっては1種以上の付加的成分と共に圧縮または擦り込み成形 (molding) することによって錠剤を製造することができる。圧縮錠剤は、場合によっては結合剤、滑沢剤、不活性稀釈剤、界面活性剤または分散剤と混合した、粉末状または顆粒状といった自由流動形態の活性成分を適当な機械で圧縮して製造し得る。擦り込み錠剤は、不活性液体稀釈剤で湿らせた粉末状コンパウンドの混合物を適当な機械で擦り込み成形して製造し得る。望ましくは、錠剤は1錠当たり約1～約500mgの活性成分を含有し、カシェ剤またはカプセル剤も1錠当たり約1～約500mgの活性成分を含有する。

#### 他の薬物との組み合わせ

式Iの化合物に加えて、本発明の医薬組成物は他の活性成分またはそのプロドラッグも含有し得る。そのような他の活性種は、チモロールなどの $\beta$ 遮断薬、Dorzolamideなどの局所性炭酸脱水酵素阻害剤、アセトールアミドなどの全身性炭酸脱水酵素阻害剤、ピロカルピンとそ

の誘導体などのコリン作動薬、Latanoprostなどのプロスタグランジン受容体作動薬、アジマリンとその誘導体、エピネフリンなどの $\beta_2$ -アドレナリン作動薬、グルタメート拮抗薬、アミノステロイド、利尿薬、及び緑内障の治療に単独で、または組み合わせて用いられる他の任意の化合物であり得る。式Iの化合物対第二の活性成分の重量比は様々となり得、この比は各成分の有効量

に依存する。通常、いずれの活性成分も有効量で用いる。即ち、例えば式 I の化合物を  $\beta$  遮断薬、炭酸脱水酵素阻害剤、ピロカルピン誘導体またはプロスタグランジン作動薬と組み合わせる場合、式 I の化合物対他の薬物の重量比は通常約 1000 : 1 から約 1 : 1000、好ましくは約 200 : 1 から約 1 : 200 となる。式 I の化合物と他の活性成分とを通常は上記範囲内の重量比で組み合わせるにしても、いずれにせよ各活性成分は有効量で用いるべきである。

#### 合成方法

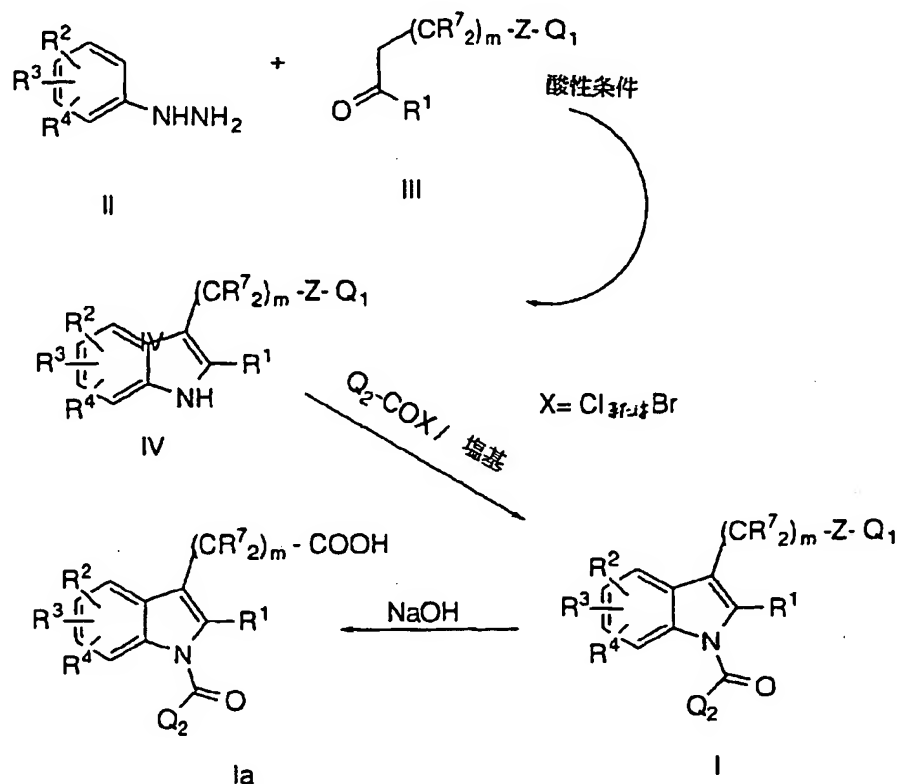
本発明の化合物は、次の非限定的な方法に従って製造し得る。温度の単位は摂氏である。

#### 方法 A

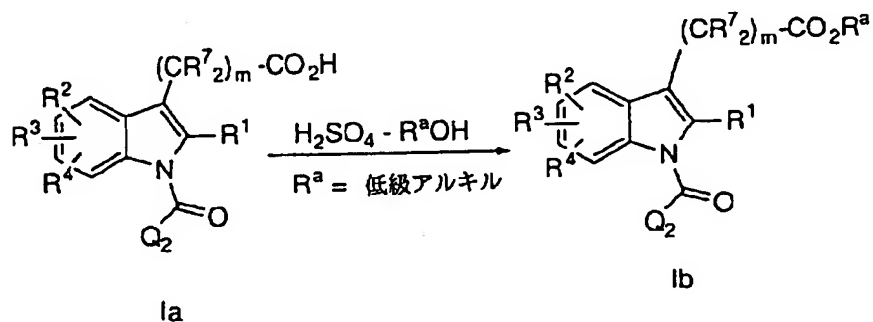
出発物質として用いるインドールは市販のものを入手す

るか、または（本明細書に含まれる）米国特許第 3, 161, 654 号に開示されているように適当なヒドラジン II 及び適宜置換されたアルデヒドまたはケトン III から製造する。得られたインドール IV を適宜置換された  $Q_2$  の塩化または臭化アシル及び塩基で処理して所望のインドール I を得る。 $Z-Q_1$  がエステルである場合はこれを、 $MeOH-H_2O$  などのプロトン性溶媒中で 1 N NaOH などの塩基で加水分解して所望の酸 I a とし得る。

#### 方法 A

方法B

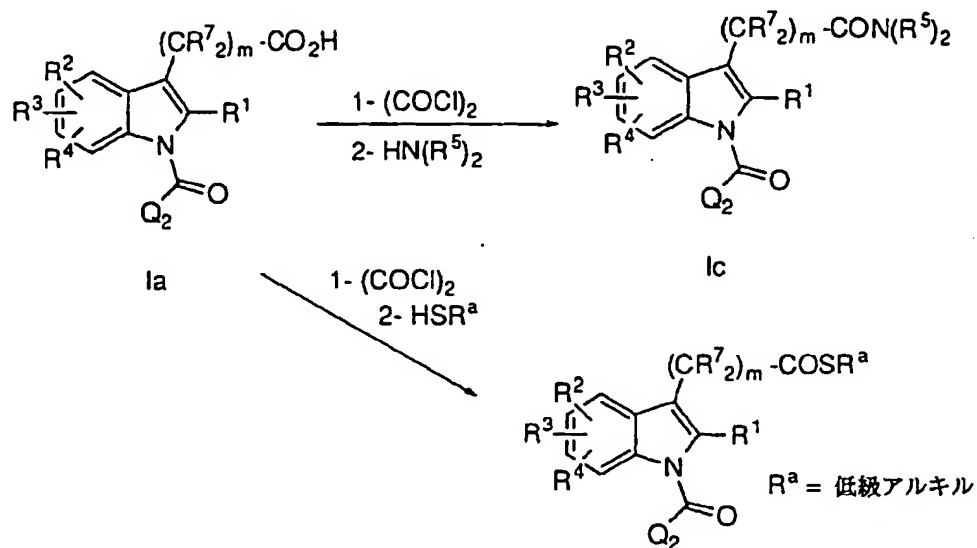
酸 Ia は、10%  $\text{H}_2\text{SO}_4$  などの強酸を加えた適当な低級アルキルアルコールに溶解させて60～90℃で3～12時間加熱する（Fischer条件）ことにより様々なエステル Ib に変換し得る。

方法B方法C

酸 Ia を不活性溶媒（塩化メチレン、ジクロロエタン等）中で塩化オキサリルなどの塩素化剤で処理する。得られたアシルハロゲン化物を塩基（過剰量のアミン、 $\text{Et}_3\text{N}$ 等）の存在下にアミンまたはチオールで処理して、対応するアミド

I c またはチオールエステル I d を得る。

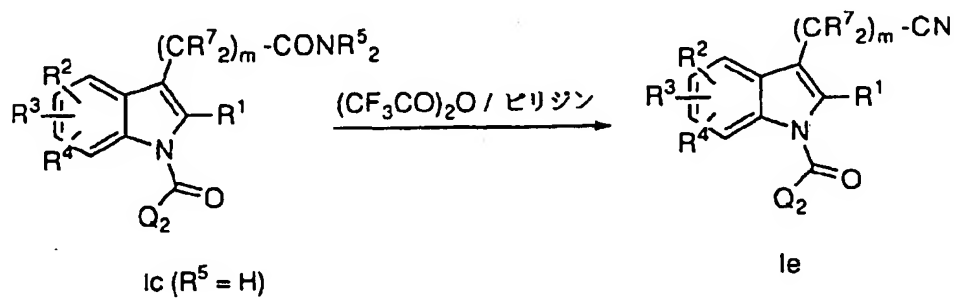
方法 C



方法 D

THF、Et<sub>2</sub>O等の不活性溶媒及びピリジンなどの塩基中の第一級アミド I c を 0℃ においてトリフルオロ酢酸無水物などの脱水剤で処理してニトリル I e を得る。

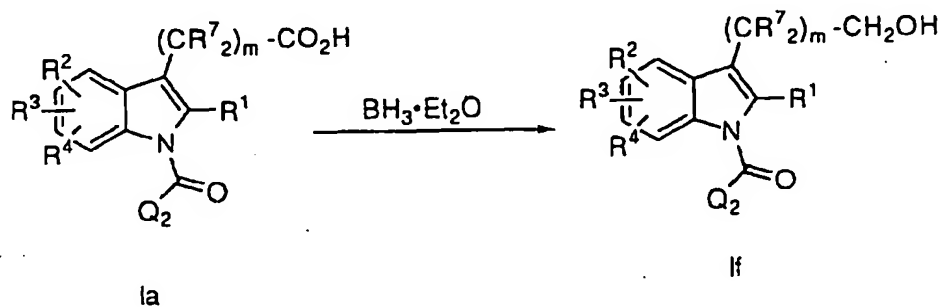
方法 D



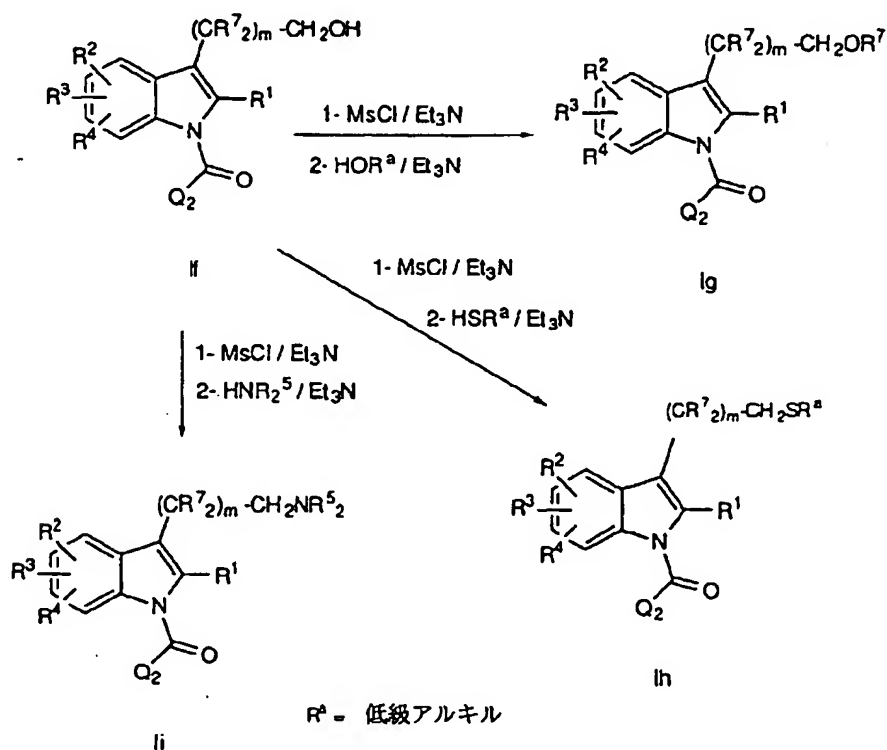
方法 E

酸 Ia を参考文献 (J. Org. Chem. 38, p. 2786, 1973) に従いボランで処理してアルコール I f を得る。

方法 E

方法F

I f 型の化合物は  $\text{Et}_3\text{N}$  などの塩基の存在下に  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  などの不活性溶媒中でそのメシレートまたはトシレートに変換し得、それをアルコール、チオール及びアミンなどの様々な求核剤と反応させると化合物 I g、I h 及び I i が生成し得る。

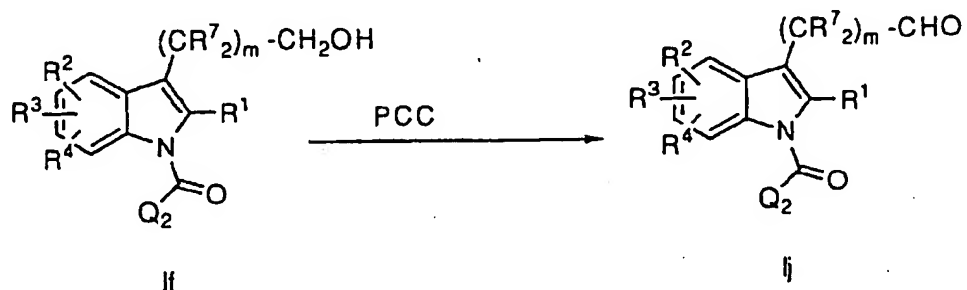
方法F方法G

I f 型の化合物を PCC (Tetrahedron Lett., 2647, 1975) または他の酸化剤で Swern 酸化 (J. Org. Chem



43, p. 2480, 1978) するとアルデヒド I j が得られる。

#### 方法G

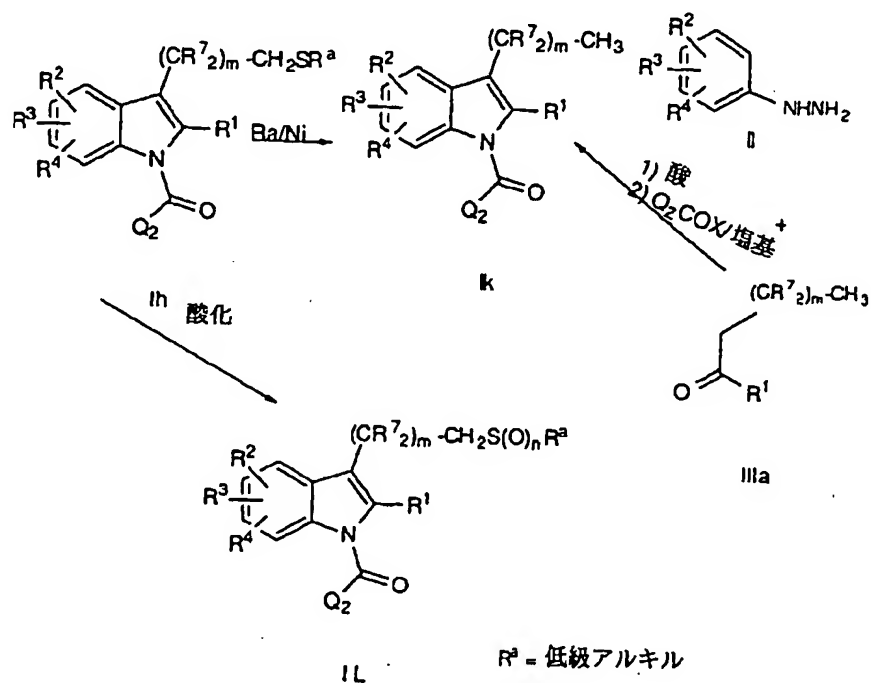


#### 方法H

I h 型の化合物をエタノールなどのプロトン性溶媒中でラネーニッケルと反応させることによりアルキル鎖に還元すると I k が得られ、この I k はまた、酸性条件下に適当なヒドラジン II 及びケトンまたはアルデヒド III a から出発する Fischer インドール合成によっても製造可能である。化合物 I h を、例えば  $\text{H}_2\text{O}_2$  や MCPBA を用いて酸化すると、スルホキシドまたはスルホンである I l が

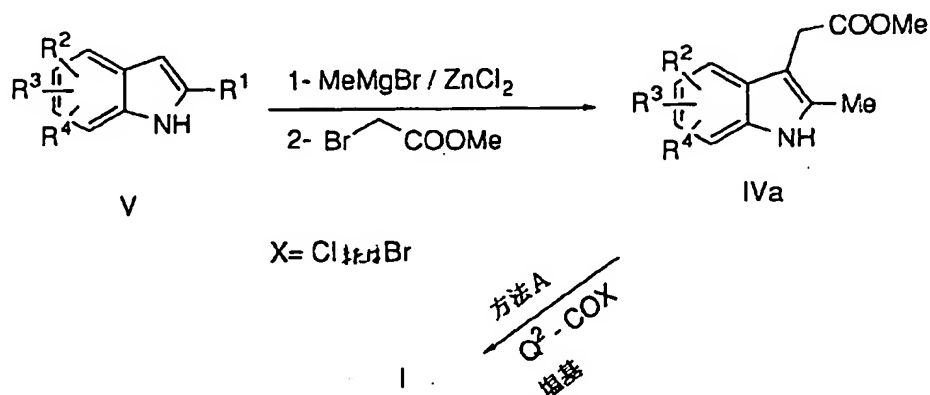
得られる。

#### 方法H

方法 I

V型のインドールをMeMgBrなどの強塩基で脱プロトン化し、必要であればZnCl<sub>2</sub>で処理して金属を交換し、かつ混合物にアルキル化剤（または他の求電子剤）を添加してIVa型の化合物を得る。この化合物は方法AによってI型の化合物に変換可能である。

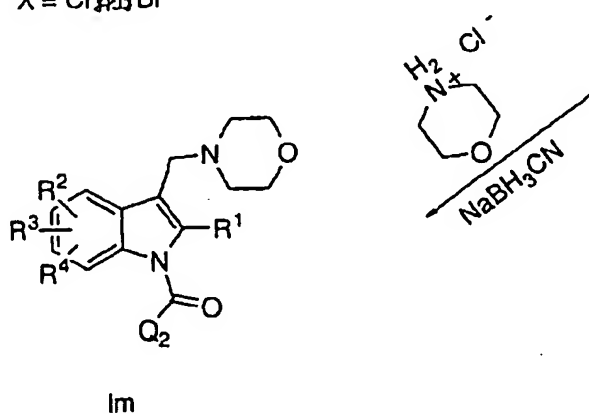
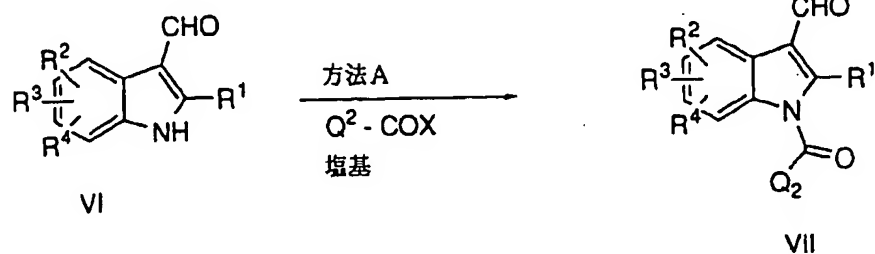
## 方法 I

方法 J

VI型のインドールを方法Aに従って処理するとVIIが得られ、このVIIはNaB

H<sub>3</sub>CNなどの還元剤の存在下にアミンでImに変換し得る。

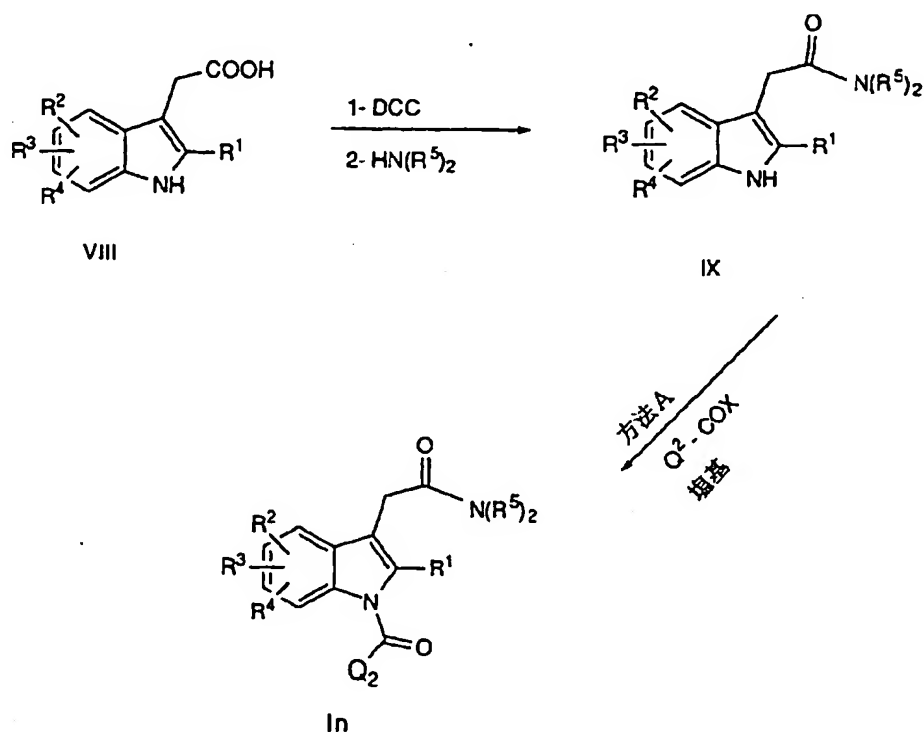
方法J



方法K

VIII型のカルボン酸は、DCC等を用いてCH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>などの不活性溶媒中で様々なアミンとカップリングさせ得、それによって得られるIXは方法AによってImに変換可能である。

方法K



本発明を、以下の非限定的実施例によって詳述する（記： 先に掲げた表1の例については詳述しないが、これらも後段で検討するのと実質的に同様の操作で製造可能

である）。実施例では、特に断わらないかぎり、

- (i) 総ての操作を室温または周囲温度、即ち18～25℃の温度で実施する。
- (ii) 溶媒は、浴温度を60℃以下として減圧（600～4000Pa； 4.5～30mmHg）下にロータリーエバポレーターを用いて蒸発させる。
- (iii) 反応の過程は薄層クロマトグラフィー（TLC）によって追跡し、反応時間は単なる例として示す。
- (iv) 融点は補正せず、また記号dによって分解を示す。示した融点は、説明どおりに製造した物質について得られたものである。多形の結果、数回の製造において異なる融点を有する物質を単離する場合がある。
- (v) 全最終生成物の構造及び純度は次の技術、即ちTLC、質量分析法、核

磁気共鳴 (NMR) 分光測定法 (spectrometry) 及び微量分析データのうちの少なくとも一つによって確認する。

(vi) 収量は単なる例として示す。

(vii) NMRデータは、示してある場合、主要診断プロトンに関する $\delta$ 値の形態であり、前記値は示した溶媒を用いて300MHzまたは400MHzで測定し、内部標準としてのテトラメチルシラン (TMS) に対するppmを単位として示してある。信号形状に関しては通常の略号、即ち一重項のs、二重項のd、三重項のt、多重項のm、広幅のbr等と、芳香族信号を意味する「Ar」とを用いる。

(viii) 化学記号はその普通の意味を有する。次の略号、即ちv (体積)、w (重量)、b. p. (沸点)、m. p. (融点)、l (リットル)、ml (ミリリットル)、g (グラム)、mg (ミリグラム)、mol (モル)、mmol (ミリモル)、eq. (当量) も用いてある。

#### 実施例

以下の実施例は、本発明のより良い理解を助けるものとして示す。用いた特定の物質、種及び条件は本発明を詳述するための例であり、本発明の合理的範囲を限定しない。

#### 実施例1

2-[1-(2-クロロベンゾイル)-5-メトキシ-2-メチル-1H-インドル-3-イル]-1-(モルホリン-4-イル) エタノン

ステップ1: 2-(5-メトキシ-2-メチル-1H-インドル-3-イル)-1-(モルホリン-4-イル) エタノン

6mlのTHF中の5-メトキシ-2-メチル-3-インドール酢酸(0.665g; 3.03mmol)にDCC(0.661g; 3.2mmol)を添加した。2時間攪拌後、モルホリン(1ml; 11.4mmol)を添加し、更に1時間攪拌した。反応混合物を濾過し、溶媒を除去した。シリカゲル上でのクロマトグラフィー(EtOAcで溶離)によって0.585g(64%)の

標記化合物を得た。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ; 400MHz)  $\delta$ : 2.30 (s, 3H)、3.38 (m, 4H)、3.60 (m, 4H)、3.70 (s, 2H)、3.82 (s, 3H)、6.7 (m, 1H)、6.93 (s, 1H)、7.09 (d, 1H)、7.97 (s, 1H)。

ステップ2: 2-[1-(2-クロロベンゾイル)-5-メトキシ-2-メチル-1H-インドル-3-イル]-1-(モルホリン-4-イル)エタノン

ステップ1で得られたアミド (0.506g; 1.75mmol) を10mlのTHF及び0.9mlのHMPAに加えて $-78^\circ\text{C}$ に冷却し、これに0.5M KHMDS (3.5ml; 1.75mmol) を滴下し加えた。温度を30分間 $-22^\circ\text{C}$ に高め、次いで $-78^\circ\text{C}$ に戻した。次に、2-クロロベンゾイルクロリド (0.33ml; 2.61mmol) を添加し、16時間攪拌下に放置した。その後、反応混合物を冷水-EtOAc (50ml) 中へ注いだ。有機相を $\text{H}_2\text{O}$  (2×15ml) 及びブラインで洗浄した。有機相を $\text{Na}_2\text{SO}_4$ で脱水し、溶媒を除去した。シリカゲル上でのタロマトグラフィー (EtOAcで溶離) と、続く $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (高温) -ヘキサンでの濯ぎとによって0.462g (78%) の標記化合物を得た。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ; 400MHz)  $\delta$ : 2.22 (s, 3H)、3.44 (m, 4H)、3.61 (s, 4H)、3.66 (s, 2H)、3.80 (s, 3H)、6.67~6.70 (dd, 1H)、6.96 (d, 1H)、7.10 (d, 1H)、7.39~7.50 (m, 4H)。

実施例2

2-メチル-3-(モルホリン-4-イル)メチル-1-(1-ナフトイル)-1H-インドール

ステップ1: 3-ホルミル-2-メチル-1-(1-ナフトイル)-1H-インドール

r. t. において70mlのDMF中の3-ホルミル-2-メチルインドール

(4. 30 g; 27. 0 mmol) に 80% NaH (0. 861 mg) を添加した。30 分間攪拌後、溶液を 0℃ に冷却し、1-ナフトイルクロリド (5. 04 g; 29. 3 mmol) を 10 ml の DMF に溶解させた溶液を滴下し加えた。混合物を r. t. で 16 時間攪拌下に放置し、その後冷水-EtOAc (100 ml) 中へ注いだ。有機相を H<sub>2</sub>O (2×25 ml) 及びブラインで洗浄した。有機相を Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で脱水し、溶媒を除去した。シリカゲル上でのクロマトグラフィー (トルエン中の 10% EtOAc で溶離) によって 1. 70 g (20%) の標記化合物を得た。

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>; 400 MHz) δ: 2. 64 (s, 3H), 6.

95 (d, 1H), 7. 04 (t, 1H), 7. 10~7. 30 (m, 1H), 7. 51 (m, 1H), 7. 59 (m, 3H), 7. 96 (m, 1H), 8. 11 (d, 1H), 10. 34 (s, 1H)。

ステップ 2: 2-メチル-3-(モルホリン-4-イル) メチル-1-(1-ナフトイル)-1H-インドール

ステップ 1 で得られたアルデヒド (0. 118 g; 0. 38 mmol) 及び塩酸モルホリン (0. 99 g; 3. 8 mmol) を 10 ml の MeOH に加え、これに NaBH<sub>3</sub>CN (0. 057 g; 0. 91 mmol) を添加し、混合物を r. t. で 16 時間攪拌下に放置した。更に 60 mg の NaBH<sub>3</sub>CN を添加して 8 時間攪拌下に放置した。次に、反応混合物を H<sub>2</sub>O-EtOAc (20 ml-50 ml) 中へ注ぎ、NaCl に飽和させた。有機抽出物をブラインで洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で脱水した。溶媒を除去し、粗生成物をシリカゲル上でのクロマトグラフィー (トルエン中の 10→30% EtOAc で溶離) により精製して 0. 99 g (68%) の標記化合物を得た。

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>; 400 MHz) δ: 2. 18 (s, 3H), 2. 46 (m, 4H), 3. 59 (s, 2H), 3. 67 (m, 4H), 7. 02

(t, 1H), 7. 20 (m, 3H), 7. 40~7. 55 (m, 2H), 8. 04 (d, 1H)。

### 実施例3

#### 2-メチル-1-(1-ナフトイル)-1H-インドル-3-イル酢酸メチルエステル

##### ステップ1: 2-メチル-1H-インドル-3-イル酢酸メチルエステル

0℃において10mlのTHF中の2-メチルインドール(1.69g; 12.9mmol)に1.4M MeMgBr(12.9mmol)を添加した。0℃で30分経過後、ZnCl<sub>2</sub>の1M THF溶液(12.9ml; 12.9mmol)を添加し、反応混合物をr. t. で更に30分間攪拌した。プロモ酢酸メチル(1.4ml; 14.7mmol)を滴下し加え、48時間攪拌下に放置した。混合物をNaHCO<sub>3</sub>の水溶液中へ注ぎ、EtOAc(3×25ml)で抽出し、一つに合わせた有機抽出物をブラインで洗浄した。溶液をNa<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で脱水し、溶媒を除去した。シリカゲル上でのクロマトグラフィー(ヘキサン中の5% EtOAcで溶離)によって1.13g

(43%)の標記化合物を得た。

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>; 400MHz) δ: 2.39 (s, 3H)、3.64 (s, 3H)、3.68 (s, 2H)、7.05~7.13 (m, 2H)、7.22~7.26 (m, 1H)、7.49~7.52 (m, 1H)、7.82 (s, 1H)。

##### ステップ2: 2-メチル-1-(1-ナフトイル)-1H-インドル-3-イル酢酸メチルエステル

25℃において、6mlのDMFに加えたステップ1の化合物(1.13g; 5.56mmol)を80% NaH(0.18g; 5.99mmol)で処理した。30分後、1-ナフトイルクロリドを5mlのDMFに溶解させた溶液を滴下し加えた。反応混合物を16時間攪拌下に放置し、その後冷水-EtOAc中へ注いだ。有機相をH<sub>2</sub>O(2×15ml)及びブラインで洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で脱水し、溶媒を除去した。シリカゲル上でのクロマトグラフィー(トルエン中の2% EtOAcで溶離)によって0.86g(43%)の標記化合物を得た。



$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ; 400MHz)  $\delta$ : 2.20 (s, 3H)、3.67 (s, 3H)、7.0 (m, 1H)、7.10~7.26 (m, 3H)、7.45~7.60 (m, 5H)、7.95 (m, 1H)、8.07 (m, 3H)。

高分解質量分析結果:

式  $\text{C}_{23}\text{H}_{19}\text{NO}_3 + \text{H}^+$

計算値 358.14415

実測値 358.14432

#### 実施例4

1-(2,3-ジクロロベンゾイル)-5-メトキシ-2-メチル-3-[2-(モルホリン-4-イル)エチル]-1H-インドール

ステップ1: 5-メトキシ-2-メチル-3-[2-(モルホリン-4-イル)エチル]-1H-インドール

0℃において30mlの乾燥THF中の5-メトキシ-2-メチル-1H-インドール(5.00g; 31.0mmol)に $\text{MeMgBr}$ (3.0M  $\text{Et}_2\text{O}$ 溶液; 11.4ml; 34.2mmol)を滴下し加えた。溶液をr. t. で30分間攪拌し、その後 $\text{ZnCl}_2$ (0.5M THF溶液; 64ml; 32mmol)を添加した。混合物をr. t. で攪拌し、1時間後N-(2-インドエチル)モルホリン(14.41g; 51.5mmol)を添加した。最終混合物をr. t. で一晩攪拌した。混合物を $\text{NaHCO}_3$ の飽和溶液(100ml)中へ注ぎ、 $\text{EtOAc}$ (2×100ml)で抽出した。有機相をブライン(100ml)で洗浄し、 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ で脱水し、濾過し、濃縮し、かつフラッシュクロマトグラフィー(シリカゲル; アセトン(Ac)中の0→10%  $\text{EtOAc}$ )に掛けて587mg(7%)の標記化合物を得た。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ; 400MHz)  $\delta$ : 2.36 (s, 3H)、2.64 (bs, 6H)、2.92 (bs, 2H)、3.83 (bd, 4H)、3.83 (bd, 4H)、3.83 (bd, 4H)、3.83 (bd, 4H)。

8.5 (s, 3H)、6.76 (dd, 1H)、6.97 (d, 1H)、7.15 (d, 2H)、7.68 (bs, NH)。

ステップ2: 1-(2,3-ジクロロベンゾイル)-5-メトキシ-2-メチル-3-[2-(モルホリン-4-イル)エチル]-1H-インドール

-78℃において10mlの乾燥THF中の5-メトキシ-2-メチル-3-[2-(モルホリン-4-イル)エチル]-1H-インドール(311mg; 1.13mmol)にHMPA(590μl; 3.39mmol)を

添加し、次いでKHMDs(0.5Mトルエン(Tol)溶液; 2.5ml;

1.25mmol)を滴下し加えた。溶液を-22℃で30分間攪拌した後-78℃に冷却し、これに2,3-ジクロロベンゾイルクロリド(361mg; 1.72mmol)を添加した。最終混合物を、その温度をゆっくりr. t.まで上昇させてから1時間攪拌した。混合物をNaHCO<sub>3</sub>の飽和溶液(25ml)中へ注ぎ、EtOAc(2×50ml)で抽出した。有機相をブライン(50ml)で洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で脱水し、濾過し、濃縮し、かつフラッシュクロマトグラフィー(シリカゲル; EtOAc)に掛けて503mg(99%)の標記化合物を得た。

<sup>1</sup>H NMR(CDCl<sub>3</sub>; 400MHz) δ: 2.12 (s, 3H)、2.52 (m, 6H)、2.79 (t, 2H)、3.74 (t, 4H)、3.82 (s, 3H)、6.71 (dd, 1H)、6.91 (d, 1H)、7.34 (m, 3H)、7.61 (dd, 1H)。

C<sub>23</sub>H<sub>24</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>·HClの元素分析:

計算値 C 57.1 ; H 5.21; N 5.79

実測値 C 57.18; H 5.26; N 5.70

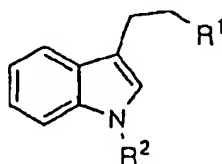
【手続補正書】特許法第184条の8第1項

【提出日】1997年1月9日

【補正内容】

本発明の化合物は式3の化合物と、主にカルボニルをインドールの窒素上に有する点で相違する。

米国特許第3,489,770号には、次の式4

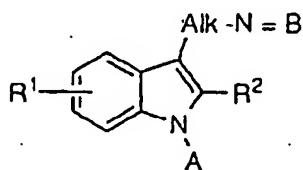


4

を有する化合物が包括的に開示されている。

この化合物は抗炎症、血圧降下、血糖低下及びCNS活性を有するとされている。このように定義された属には属さないが、上記特許にはR<sup>2</sup>がアリールカルボニル基である様々な種も開示されている。

英国特許第1,374,414号及び米国特許第4,021,431号には、次の構造式5



5

を有する化合物が包括的に開示されている。

この化合物は抗炎症薬として有用である。このように定義された属には属さないが、上記特許にはAがアリールカルボニル基である様々な種も開示されている。

様々なバックグラウンド種を開示している参考文献には、ヨーロッパ特許出願第105,996号、米国特許第3,501,465号、同第3,336,19

4号及び同第3, 161, 654号、Beilstein BRN-44837  
1, 447300、493436及び477362、並びにE. W. Gla  
mkowski, J. Med. Chem., Vol. 16, no.  
2, pp. 176-177, 1973も有る。

Q<sub>2</sub>はナフチルであり、

HETは1個または2個のR<sup>9</sup>基で置換されたフェニル、チアゾリル、チエニル  
またはフラニルであり、

ZはCOまたは結合であり、

mは0~6であり、

nは0、1または2である]の化合物、その医薬に許容可能な塩、またはそのジ  
アステレオマー、エナンチオマーもしくはこれらの混合物。

2. R<sup>1</sup>がH、低級アルキルまたは低級フッ素化アルキルであり、

R<sup>2-4</sup>は独立にH、低級アルキル、OR<sup>1</sup>、ハロゲンまたは低級フッ素化アルキ  
ルであり、

R<sup>7</sup>はHまたは低級アルキルであり、

Q<sub>1</sub>はモルホリン、ピペラジン、ピペリジンまたはピロリジンである

ことを特徴とする請求項1に記載の化合物。

3. R<sup>1</sup>が低級アルキルであり、

R<sup>2-4</sup>は独立にHまたはOR<sup>1</sup>であり、

R<sup>7</sup>はHであり、

Q<sub>1</sub>はモルホリンであり、

mは2であり、

Zは結合である

ことを特徴とする請求項1に記載の化合物。

4. 2-メチル-3-(モルホリン-4-イル)メチル-1-(1-ナフトイ  
ル)-1H-インドール、

2-メチル-1-(1-ナフトイル)-1H-インドル-3-イル酢酸メチルエ

ステル、

1- (1-ナフトイル) - 5-メトキシ-2-メチル-3- (モルホリン-4-イルメチル) - 1H-インドール、及び

1- (1-ナフトイル) - 5-メトキシ-2-メチル-3- (2- (モルホリン-4-イル) エチル) - 1H-インドール

の中から選択されることを特徴とする請求項1に記載の化合物。

5. 高眼圧症及び緑内障を治療する方法であって、そのような治療を必要とするヒト以外の患者に、 $CB_2$ 受容体に対して選択的であることが知られている大麻様薬理物質を薬理有効量で眼内投与するステップを含む方法。

6. 高眼圧症及び緑内障を治療する方法であって、その

ような治療を必要とするヒト以外の患者に請求項1に記載の化合物を薬理有効量で眼内投与するステップを含む方法。

7. 喘息もしくは慢性気管支炎などの肺障害； アレルギー、及びアレルギー性鼻炎、接触皮膚炎もしくはアレルギー性結膜炎などのアレルギー性反応； 関節炎もしくは炎症性腸疾患などの炎症； 痛み； 狼瘡もしくはAIDSなどの免疫系障害； 同種移植片拒絶； トウレット症候群、パーキンソン病、ハンチントン病、癲癇、抑鬱症もしくは躁鬱病などの中枢神経系疾患； 嘔吐； または悪心及び眩暈の軽減、治療または予防をそれらを必要とするヒト以外の哺乳動物において行なう方法であって、前記のような哺乳動物に請求項1に記載の化合物を薬理有効量で投与することを含む方法。

8. 高眼圧症及び緑内障の治療を必要とするヒト以外の哺乳動物における前記治療に有用な組成物であって、眼内投与に適したpHに緩衝されたキャリアまたは希釈剤中に薬理有効量で存在する、請求項1から4のいずれか1項に記載の大麻様薬理物質を含有する組成物。

9. 高眼圧症及び緑内障用医薬組成物であって、薬理有効量の請求項1から4のいずれか1項に記載の式(I)の

化合物、またはその医薬に許容可能な塩、またはそのジアステレオマーもしくは

エナンチオマーもしくはこれらの混合物を医薬に許容可能なキャリアと共に含有する組成物。

10. 高眼圧症及び緑内障； 肺障害； アレルギー及びアレルギー性反応；  
または炎症； 痛み； 免疫系障害； 同種移植片拒絶； 中枢神経系疾患；  
嘔吐； または悪心及び眩暈の治療に用いられることを特徴とする請求項1から4のいずれか1項に記載の式(I)の化合物、またはその医薬に許容可能な塩、またはそのジアステレオマーもしくはエナンチオマーもしくはこれらの混合物。

11. 請求項1から4のいずれか1項に記載の式(I)の化合物、またはその医薬に許容可能な塩、またはそのジアステレオマーもしくはエナンチオマーもしくはこれらの混合物の、 $CB_2$ 受容体に対して選択的な大麻様薬理物質としての使用。

12.  $CB_2$ 受容体に対して選択的な大麻様薬理物質の製造への、請求項1から4のいずれか1項に記載の式(I)の化合物、またはその医薬に許容可能な塩、またはそのジアステレオマーもしくはエナンチオマーもしくはこれらの混合物の使用。

## 【国際調査報告】

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Intern. d. Application No.  
PCT/CA 96/00080

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER IPC 6 C07D209/14 A61K31/40 A61K31/405 C07D209/26		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) IPC 6 C07D		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	EP,A,0 105 996 (MERCK & CO INC) 25 April 1984 see claim 1: Metindol = 1-(4-chlorobenzoyl)-5-methoxy- 2-methyl-1H-Indole-3-acetic acid ---	1-4
X	US,A,3 501 465 (SHEN TSUNG-YING ET AL) 17 March 1970 see claims; examples ---	1
X	US,A,3 489 770 (HERBST DAVID R) 13 January 1970 cited in the application see claims; examples --- -/--	1-3
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of box C. <input checked="" type="checkbox"/> Patent family members are listed as such.		
* Special categories of cited documents: "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier document but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but used to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is considered with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art. "Z" document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search 10 April 1996		Date of mailing of the international search report 17.04.96
Name and mailing address of the ISA European Patent Office, P.O. Box 1, Patentstrasse 1 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+ 31-70) 340-2040, Tx. 31 451 ryo nl, Fax (+ 31-70) 340-1016		Authorized officer De Jong, B

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No.

PCT/CA 96/00080

C(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category	Citation of documents, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	EP,A,0 444 451 (STERLING DRUG INC) 4 September 1991 cited in the application see claims ---	1-4
X	JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, vol. 16, no. 2, 1973 WASHINGTON US, pages 176-177. E.W. GLAMKOWSKI 'The aldehyde analog of indomethacin' see the whole document ---	1
X	US,A,3 336 194 (TSUNG-YIN SHEN ET AL.) 15 August 1967 see claims; examples ---	1-3
P,X	GB,A,2 283 745 (MERCK FROSST CANADA INC) 17 May 1995 see claims; examples ---	1-4
X	DATABASE CROSSFIRE Beilstein BRN=156339 & CHEM. BER., vol. 46, 1913 page 657 WEISSGERBER ---	1
X	DATABASE CROSSFIRE Beilstein BRN=448371 & ES,A,341 692 (GALLARDO S.A.) 1967 ---	1,2
X	DATABASE CROSSFIRE Beilstein BRN=447388 & NL,A,6 484 781 (MERCK) 1964 ---	1
X	DATABASE CROSSFIRE Beilstein BRN=451748 & US,A,3 161 654 (MERCK) 1963 ---	1
X	DATABASE CROSSFIRE Beilstein BRN=493436 & BE,A,615 395 (MERCK) 1962 ---	1
X	DATABASE CROSSFIRE Beilstein BRN=477362 & JOURNAL OF THE CHEMICAL SOCIETY, CHEMICAL COMMUNICATIONS, 1973 LETCHWORTH GB, pages 13-14, -----	1



## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/CA96/00080

## Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 1 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☐ Claims Nos.:  
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:  
Although claims 5-7 are directed to a method of treatment of (diagnostic method practised on) the human/animal body, the search has been carried out and based on the alleged effects of the compound/composition.
2. ☐ Claims Nos.:  
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:  
The search for claims 1 and 2 resulted in a large number of novelty destroying compounds. The search for these claims was not complete for economical reasons. (Claims 1 and 2 have been searched incompletely)
3. ☐ Claims Nos.:  
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

## Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 2 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claim; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.
- ☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

 Intern. Application No  
 PCT/CA 96/00080

Patent documents cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
EP-A-0105996	25-04-84	NONE	
US-A-3501465	17-03-70	CH-A- 485718 DE-A- 1595940 FR-N- 5205 FR-A- 1472042 GB-A- 1109884 NL-A- 6508553	15-02-70 12-02-70 03-07-67 24-05-67 03-01-66
US-A-3489770	13-01-70	US-A- 3481953 US-A- 3487091 US-A- 3489429 US-A- 3494920	02-12-69 30-12-69 13-01-70 10-02-70
EP-A-0444451	04-09-91	US-A- 5068234 AU-B- 638795 AU-B- 7122291 CA-A- 2035711 IL-A- 97313 JP-A- 7041475 NO-B- 177006 US-A- 5324737	26-11-91 08-07-93 29-08-91 27-08-91 31-07-95 10-02-95 27-03-95 28-06-94
US-A-3336194	15-08-67	BE-A- 647413 CH-A- 460779 CH-A- 462169 FR-A- 1567853 GB-A- 1058984 NL-A- 6404781 US-A- 3205908	30-10-64 23-05-69 02-11-64 15-11-66
GB-A-2283745	17-05-95	US-A- 5436265	25-07-95

## フロントページの続き

(51) Int. Cl. 6	識別記号	F I	
A 6 1 K 31/445	A B F	A 6 1 K 31/445	A B F
31/495	A C D	31/495	A C D
31/535	A B L	31/535	A B L
C 0 7 D 209/12		C 0 7 D 209/12	
209/14		209/14	
401/06	2 0 9	401/06	2 0 9
403/06	2 0 7	403/06	2 0 7
	2 0 9		2 0 9
405/06	2 0 9	405/06	2 0 9
409/06	2 0 9	409/06	2 0 9

(81) 指定国 EP(AT, BE, CH, DE, DK, ES, FR, GB, GR, IE, IT, LU, M C, NL, PT, SE), OA(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, ML, MR, NE, SN, TD, TG), AP(KE, LS, MW, SD, SZ, U G), UA(AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), AL, AM, AU, AZ, BB, BG, BR, BY, CA, CN, CZ, EE, FI, GE, HU, IS, JP, KG, KR, KZ, LK, LR, LT, LV, M D, MG, MK, MN, MX, NO, NZ, PL, RO, RU, SG, SI, SK, TJ, TM, TR, TT, UA, US, UZ, VN

(72) 発明者 ガロー、イブ

カナダ国、ケベック・アシユ・9・アシ  
ユ・3・エル・1、カークランド、トラン  
ス・カナダ・ハイウェイ・16711

(72) 発明者 ゲ、ダニエル

カナダ国、ケベック・アシユ・9・アシ  
ユ・3・エル・1、カークランド、トラン  
ス・カナダ・ハイウェイ・16711

(72) 発明者 ラベル、マルク

カナダ国、ケベック・アシユ・9・アシ  
ユ・3・エル・1、カークランド、トラン  
ス・カナダ・ハイウェイ・16711

(72) 発明者 ブラシット、ブテイブーン

カナダ国、ケベック・アシユ・9・アシ  
ユ・3・エル・1、カークランド、トラン  
ス・カナダ・ハイウェイ・16711

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning  
Operations and is not part of the Official Record**

**BEST AVAILABLE IMAGES**

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

☒ **BLACK BORDERS**

☐ **IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**

☐ **FADED TEXT OR DRAWING**

☒ **BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING**

☐ **SKEWED/SLANTED IMAGES**

☐ **COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS**

☐ **GRAY SCALE DOCUMENTS**

☐ **LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT**

☐ **REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY**

☐ **OTHER:** \_\_\_\_\_

**IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.**

**As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.**